Pierre DÉRIAUD
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

---

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC DE LA PERMÉABILITÉ RÉNALE PAR LE PROCÉDÉ DU BLEU DE MÉTHYLÈNE DANS LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES DE L'ALBUMINURIE







PARIS
SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES
PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
4, Rue Antoine-Dubois, 4

—

1897

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES MAITRES

---

A

MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur DEBOVE

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur.

# INTRODUCTION

---

Lorsqu'en pathologie on découvre un symptôme nouveau, si ce symptôme a réellement de la valeur, on a une grande tendance à vouloir en faire un signe pathognomonique ; c'est plus tard, que la mise au point se fait grâce aux observations successives, et c'est seulement alors qu'on est fixé sur la valeur exacte de ce signe.

Le fait de la présence de l'albumine a présenté dans l'histoire de sa valeur séméiologique les différents stades de tous les symptômes nouveaux : on crut d'abord que c'était un signe pathognomonique de la maladie de Bright : « L'hydropisie de Bright a pour signe pathognomonique la présence de l'albumine dans l'urine, c'est pour cela que nous la désignons sous le nom d'albuminurie. Que les infiltrations et les collections séreuses qui l'accompagnent existent ou disparaissent, tant que l'albumine se montre dans l'urine, la maladie persiste et demande l'attention du médecin [1]. » Donc pour Martin Solon,

1. Martin Solon, *De l'Albuminurie*, 1838.

créateur du mot albuminurie, qui écrivait cette phrase en 1838, et pour ses contemporains, l'albuminurie et le mal de Bright étaient synonymes et le danger dans cette maladie existait tant que persistait l'albumine pour disparaître au contraire quand l'albuminurie cessait. Aujourd'hui le symptôme albuminurie est loin de présenter en clinique toute l'importance qu'on lui attribuait autrefois, et le professeur Dieulafoy exprimait l'opinion devenue classique depuis lors, quand il disait[1] : « En résumé, l'albuminurie, longtemps considérée comme arbitre souverain, n'a en somme qu'une valeur assez secondaire quand il s'agit de spécifier le diagnostic et le pronostic de la maladie de Bright ; elle n'est qu'un pâle satellite de certaines néphrites ; elle n'en est qu'un témoin, et quel témoin ! témoin infidèle puisqu'il peut faire défaut, témoin trompeur puisque, si on n'était prévenu, il pourrait induire en erreur et faire admettre une néphrite qui n'a jamais existé. »

Le procès de l'albuminurie ne pouvait être tracé avec plus d'autorité, ni avec plus de justesse, et les conclusions du savant professeur furent adoptées d'une façon générale.

Toutefois, il nous a semblé que la question de l'albuminurie restait intéressante et il nous suffirait, pour le prouver, de rappeler tous les mémoires parus à l'occasion du Congrès de Nancy qui avait mis le pronostic des albuminuries à l'ordre du jour. Mais ce qui nous a surtout encouragé à reprendre la question de l'albuminurie, c'est que la plupart des médecins, tout en admettant les idées du professeur Dieulafoy, se con-

1. Dieulafoy, *Étude sur le brightisme* (Académie de médecine, Paris, 1893).

duisent absolument comme si l'albuminurie était réellement un signe pathognomonique de lésions rénales. Au lit du malade on examine les urines : si on trouve de l'albumine, on modifie immédiatement le pronostic porté sur la maladie, et on met alors le malade au régime lacté pour que les lésions de ses reins n'augmentent pas. Il y a donc un désaccord marqué entre les idées théoriques que l'on professe et les applications que l'on en fait dans la pratique courante.

Il y avait donc, nous semble-t-il, intérêt à reprendre cette question de l'albuminurie dans ses rapports avec les lésions rénales. La question nous a semblé d'autant plus intéressante que récemment la séméiologie des lésions rénales a été replacée sur son véritable terrain. Se basant sur ce fait que dans les maladies des reins ce qui crée le danger ce n'est pas ce qui passe au travers des reins, c'est ce qui ne passe pas, MM. Achard et Castaigne[1] ont proposé une méthode permettant d'apprécier la perméabilité rénale. Cette méthode basée sur l'élimination par les urines du bleu de méthylène injecté sous la peau, sans exclure les autres procédés employés d'ordinaire pour explorer les fonctions du rein, a pour avantage de « permettre surtout d'apprécier l'état de la perméabilité rénale ; or c'est là le point qui paraît le plus intéressant à déterminer en clinique, le rôle du rein étant avant tout celui d'un organe dépurateur. »

Dans notre thèse, après avoir montré les différentes théories

1. Achard et Castaigne, *Diagnostic de la perméabilité rénale*. Société médicale des hôpitaux, 30 avril 1897.

qui ont eu cours sur la valeur séméiologique du passage de l'albumine dans l'urine, nous étudierons quelques observations d'albuminurie accompagnant ou non des lésions rénales, et après avoir étudié dans chaque cas, d'une part la valeur clinique de l'albumine, d'autre part, l'état de la perméabilité rénale, nous essayerons de montrer les avantages que l'on peut retirer en clinique du procédé de MM. Achard et Castaigne.

Mais avant de commencer cette thèse, qu'il nous soit permis d'adresser de sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué à notre instruction et à notre éducation médicale.

Nous sommes heureux de cette occasion qui nous est offerte pour dire publiquement à notre excellent père toute la reconnaissance et l'affection que nous avons pour lui. Il fut notre premier maître et il restera notre guide et notre modèle dans toute notre existence médicale.

Nous avons eu l'honneur d'être l'externe du professeur Straus, qui nous avait en maintes circonstances donné des preuves de sa sympathie ; nous avons été vivement peiné par sa disparition si prématurée et nous tenons à saluer respectueusement sa mémoire.

En chirurgie, nous avons été l'élève de M. le professeur agrégé Peyrot ; non seulement il fut pour nous le meilleur des maîtres, mais encore nous avons mis si souvent à l'épreuve sa bonté proverbiale, que nous ne savons comment le remercier !

C'est dans le cours de cette année passée à Lariboisière que nous avons eu comme chef M. Guinard, et nous essaierons de profiter des savants conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Nous sommes reconnaissant à M. Bazy d'avoir bien voulu s'intéresser à nos études et de nous avoir permis de recueillir quelques observations dans son service.

Nous avons rempli les fonctions d'externe de M. le professeur agrégé Maygrier dans son beau service de Lariboisière ; nous lui sommes redevable de ce que nous savons en obstétrique ; cette année comptera comme une des meilleures de nos études médicales.

En médecine, M. le docteur Dreyfus-Brissac fut notre premier maître : son enseignement de chaque jour au lit du malade et ses leçons de thérapeutique sont restées gravées dans notre esprit ; elles nous seront un guide précieux et que nous tâcherons de suivre dans notre carrière médicale.

Le professeur Debove a bien voulu s'intéresser à notre thèse et en accepter la présidence : nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait.

Notre thèse a été inspirée par M. le professeur agrégé Achard ; nous avons trouvé auprès de lui et auprès de son excellent interne, M. Castaigne, l'accueil le plus sympathique que l'on puisse faire à un élève. Leurs conseils nous ont été fort précieux et ils ont bien voulu s'intéresser à tous les points délicats de notre travail. Nous n'avons pas cru pouvoir mieux les remercier qu'en travaillant le mieux possible sous leur direction ; qu'ils nous permettent maintenant d'affirmer bien haut que si notre thèse présente quelque intérêt, c'est à leur sage direction qu'elle le doit.

---




# CONTRIBUTION

## A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC DE LA PERMÉABILITÉ RÉNALE

### PAR LE PROCÉDÉ DU BLEU DE MÉTHYLÈNE

#### DANS LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES DE L'ALBUMINURIE

---

## CHAPITRE I

### Valeur séméiologique de l'albuminurie.

#### 1° De la valeur clinique de l'albuminurie d'après les différents auteurs.

La présence de l'albumine dans l'urine fut d'abord considérée comme toujours associée à une maladie des reins. Puis on s'aperçut ensuite qu'il y avait d'une part des albuminuries sans lésions rénales et d'autre part des néphrites sans que pour cela l'urine fût albumineuse. Dans l'étude de la valeur clinique de l'albuminurie selon les différents auteurs il y a

donc utilité à envisager trois périodes : l'une, dans laquelle l'albuminurie est synonyme de maladie rénale ; la seconde, dans laquelle on reconnaît que l'albumine peut passer dans les urines sans qu'il y ait pour cela de lésions rénales ; la troisième enfin, où l'albuminurie est considérée comme un signe infidèle et trompeur.

*Première période.* — L'albuminurie que l'on vient de découvrir est considérée comme le signe pathognomonique des maladies rénales ; c'est Cotugno qui, le premier, en 1770, constata dans l'urine de certains hydropiques et à l'aide de la chaleur la présence de l'albumine. Wells, Cruiksand, Blakall continuant ces études, arrivèrent à la conclusion que l'albuminurie est produite par les maladies des reins. Mais c'est Robert Bright[1] qui le premier décrivit de main de maître les divers aspects caractéristiques présentés à l'autopsie par les reins malades et qui le premier donna une description symptomatique si parfaite que rien de nouveau n'a pu être dit au point de vue clinique qui ne se trouve dans ses différents mémoires. Pour lui, l'albuminurie est un signe pathognomonique de néphrite : après avoir rappelé que les maladies du cœur, les maladies du foie, les inflammations des séreuses peuvent déterminer l'hydropisie, Bright établit nettement que l'hydropisie avait encore une autre source dans des altérations particulières des reins. Dans ces formes d'hydropisie, les symptômes principaux sont des douleurs dans les régions lombaires, une urine sanguinolente, *et dans tous les cas de l'albumine*

1. Bright, *Reports of med. cases*, 1827.

*dans l'urine* : la présence de l'albumine est pathognomonique, elle fait défaut dans les hydropisies dues aux maladies du foie et du cœur. Deux médecins écossais, Christison[1] et Gregory[2] sont d'accord avec Bright pour faire de la lésion rénale la cause de l'albuminurie. Mais dès 1831 Graves[3] s'élevait contre ces opinions émises par Bright et formulait une théorie nouvelle : « Je ne puis admettre, dit-il, que l'état albumineux de l'urine dépende d'une altération de texture des reins. J'ai observé tant de cas où l'albuminerie disparaissait complètement sous l'influence d'un traitement convenable, que je crois que l'état albumineux est la cause et non pas l'effet de la dégénérescence granuleuse des reins. » La théorie change donc déjà, mais le fait reste toujours le même : la présence de l'albumine, qu'elle soit cause des lésions, comme le veut Graves, ou effet comme le dit Bright, est toujours liée à des altérations rénales. En France les premiers travaux qui furent faits sur les urines albumineuses confirmèrent les théories de Bright : les thèses de Tissot[4], de Sabatier[5], de Monassot[6], firent connaître les travaux des médecins anglais sans les amplifier. Martin Solon[7] en 1838 crée le mot albuminurie et lui

1. Christison, *Obs. on the variety of dropsy which depends on diseaded kidney* (Edimb. med. journ. 1829).

2. Gregory, *On diseaded kidney connected with albuminous urine* (Edimb. med. journ. 1831).

3. Graves, London, *Med. Gaz* (1831).

4. Tissot, *De l'hydropisie causée par les affections granuleuses des reins* (1833).

5. Sabatier, *Considérations sur l'hydropisie symptomatique d'une lésion spéciale des reins* (1834).

6. Monassot, *Etude sur les granulations des reins* (1835).

7. Martin Solon, *De l'albuminurie ou hydropisie causée par une maladie des reins.*

attribue une valeur absolue. Il s'excuse pour ainsi dire de créer ce mot nouveau, qui était appelé pourtant à un si grand succès : « Ce mot, dit-il, qui indique la présence de l'albumine dans l'urine, est facile à comprendre. Il a obtenu la sanction de littérateurs distingués et de médecins d'un mérite reconnu. Quelque ennemi qu'on soit du néologisme, il faut en convenir, des mots nouveaux deviennent nécessaires quand des idées nouvelles arrivent dans la science. L'introduction du mot albuminurie est justifiée par ce motif. » Mais pour lui, albuminurie signifie beaucoup plus que présence de l'albumine dans l'urine, puisqu'il intitule son livre « De l'albuminurie ou hydropisie causée par la maladie des reins. » Pour lui donc, l'albuminurie n'est pas seulement un symptôme, c'est une maladie.

Jusqu'à cette époque, en un mot, la présence de l'albumine dans l'urine est considérée comme pathognomonique d'une lésion rénale.

2° *Période.* — Ce sont encore les médecins anglais qui, après avoir été les premiers à décrire l'albuminurie comme un signe pathognomonique des lésions rénales, publièrent les premières observations d'albuminurie sans altérations des reins. Ellioston [1] reconnaît que l'hydropisie peut être la conséquence de lésions rénales, et que l'urine est généralement albumineuse quand le rein est altéré ; mais de ce que l'urine est albumineuse, il pense qu'on n'est pas en droit de conclure à une affection organique des reins. Copland [2] dit de même

1. Ellioston, *Reports of cases*, etc. (London, *Med. Gaz.*, 1831.)
2. Copland, art. Dropsy. *Dictionnary of fract meet.* (London, 1833.)

que si la présence de l'albumine dans l'urine est souvent liée à une lésion rénale, elle peut s'observer dans d'autres maladies sans altération du rein.

En France, c'est Rayer qui contribua à prouver et à rendre classiques ces notions, et son ouvrage, grâce à l'abondance des documents, grâce à la richesse des détails et à la justesse des idées, constitue, avec celui de Bright, le travail fondamental sur les néphrites. Il constate la fréquence de l'albuminurie dans les affections les plus diverses en dehors de la maladie de Bright ; d'où il conclut à la nécessité de spécifier les circonstances où la présence de l'albumine dans l'urine indique véritablement une lésion particulière des reins.

Ces notions furent définitivement adoptées après les travaux de Rayer, et l'on admit que l'albuminurie peut se trouver en dehors des lésions rénales ; mais, en revanche, on pensait que dans tous les cas de néphrites il y avait de l'albuminurie. Les discussions, très vives à cette époque, sur l'albuminurie, portaient sur l'anatomie pathologique et la pathogénie ; sur l'anatomie pathologique, où unicistes et dualistes ne parviennent pas à s'entendre ; sur la pathogénie, où les uns affirment que l'albuminurie nécessite, pour apparaître, une altération au moins fonctionnelle du filtre rénal ; d'autres supposent que le sang charrie des albumines modifiées dans leur composition, comparables à des substances irritantes et capables, à la longue, de produire des altérations plus profondes de la glande ; d'autres, enfin, admettent la possibilité du passage d'une albumine modifiée dans les urines sans que le rein en ressente les effets : l'albumine, pour des raisons diverses,

devenue plus diffusible, passerait plus facilement dans l'urine. Sur la question de la valeur séméiologique de l'albuminurie au contraire, tous les auteurs sont à peu près d'accord à cette époque : pour eux, l'albuminurie peut exister sans lésions rénales, tandis qu'au contraire les maladies des reins s'accompagnent toujours d'albuminurie. Cette opinion se retrouve, en effet, dans tous les classiques jusqu'à ces temps derniers ! C'était d'abord Rayer, nous l'avons vu, qui la soutenait. Nous la retrouvons dans les articles, des dictionnaires ; dans celui de M. Jaccoud : « L'albuminurie existe dans toute lésion rénale qui est la condition primitive et suffisante du phénomène. »

Dans l'article de Gubler, dans les premières leçons de M. Lancereaux, la même théorie se trouve défendue. Enfin dans l'excellent traité de l'albuminurie de MM. Lecorché et Talamon on retrouve la même opinion exprimée sous cette forme : « Pour nous l'expression de mal de Bright répond à quelque chose de parfaitement défini et ce quelque chose a sa définition clinique et anatomo-pathologique : cliniquement le mal de Bright est constitué par 3 ordres de symptômes fondamentaux : l'albuminurie, l'urémie et l'œdème. »

*3e Période.* — Il n'avait fallu que quelques années pour que des observateurs consciencieux s'aperçussent que l'albuminurie existait dans certains cas sans lésions rénales ; il a fallu de longues années avant d'arriver à une seconde conclusion qui enlève à l'albuminurie encore plus de sa valeur clinique : à savoir, que dans les cas de néphrites, et notamment de néphrites chroniques, l'albuminurie peut manquer, et que si elle existe,

sa quantité n'est pas du tout en rapport avec la gravité de la maladie. Ces conclusions avaient déjà été avancées par M. Lancereaux dans ses leçons cliniques; par Germain Sée, dans une communication à l'Académie de médecine sur les néphrites latentes. Mais c'est surtout le professeur Dieulafoy qui l'a fait admettre sans conteste, grâce aux publications faites par ses internes, des cas de néphrites sans albuminurie constatées dans son service; grâce surtout à sa retentissante communication à l'Académie de médecine : « L'albumine est un signe infidèle puisqu'il peut faire défaut, trompeur puisqu'il pourrait faire croire à un mal de Bright qui n'a jamais existé. »

Telles sont les nombreuses phases par où est passée l'appréciation de la valeur clinique de l'albuminurie avant d'en arriver aux théories admises aujourd'hui d'une façon presque générale.

## II. — Opinions actuelles sur la valeur clinique de l'albuminurie.

Les idées actuelles sur la valeur séméiologique de l'albuminurie sont celles qu'émettait le professeur Dieulafoy dans sa communication à l'Académie, elles ont été reprises et complétées au Congrès de Nancy dans les savants rapports de M. Talamon et de M. Arnozan[1] et dans les discussions qui ont eu lieu au sujet de ces rapports.

*La théorie de l'albuminurie physiologique* est absolument

1. *Pronostic des albuminuries* : Congrès de Nancy, 1896.

rejetée : pour Capitan, de Châteaubourg, Leube et surtout Granger-Stewart, l'albumine, sans être un élément normal de l'urine, pourrait s'y rencontrer sans que l'on soit malade : l'albuminurie serait, dans ces cas-là, transitoire, accidentelle, physiologique en un mot.

Les faits invoqués à l'appui de cette théorie prouvent bien que l'albuminurie est compatible avec un état de santé florissant, avec une vie active, laborieuse, pénible, mais ils ne prouvent nullement que ce soit un phénomène normal. Nos organes ou certaines de nos fonctions peuvent être altérés sans que la santé générale soit atteinte. Il faudrait du reste pouvoir suivre les sujets atteints de cette albuminurie pendant plus longtemps, pendant 10 ans, 20 ans; démontrer alors que l'albumine a disparu ou que la morbidité et la mortalité ne sont pas plus fortes chez eux que chez les autres. Jusque-là, il convient de considérer l'albuminurie comme un phénomène suspect.

*Toute albuminurie est donc un phénomène pathologique*, mais elle peut indiquer soit une altération des albumines du sang, soit un trouble dans la circulation du rein, soit un trouble dans le fonctionnement du rein sans lésions matériellles, soit enfin une véritable lésion du rein. En raison de toute cette catégorie de causes dans lesquelles peut se rencontrer l'albumine on en est arrivé à conclure que l'albuminurie est *un symptôme d'une importance bien relative dans le diagnostic des lésions rénales.*

L'importance de l'albumine est encore diminuée par ce fait que nous avons déjà signalé *que l'albuminurie peut manquer*

*et manque souvent dans les cas de mal de Bright bien confirmé.* « Dans une soixantaine d'observations de mal de Bright recueillies en quelques années dans mon service, dit le professeur Dieulafoy, l'albuminurie manquait dans un quart des cas environ au moment où les malades étaient en traitement dans mes salles, et je ne parle pas seulement des cas où la maladie était encore peu avancée, je parle de brightiques dont la maladie était en pleine évolution et parfois même à la période des grands accidents urémiques. L'albuminurie est donc un symptôme infidèle, inconstant et trompeur, elle n'a par conséquent dans les cas difficiles qu'une valeur secondaire au point de vue du diagnostic. »

*Mais au moins quand l'albuminurie existe, a-t-elle des caractères particuliers qui peuvent faire reconnaître son origine rénale ?* La quantité d'albumine n'a aucune signification précise même pour une albuminurie abondante atteignant ou dépassant cinq grammes par litre, aucune règle absolue ne peut être donnée : une albuminurie de ce genre peut s'observer d'une manière passagère ou intermittente sans entraîner de conséquences graves immédiates. Quant aux proportions minimes d'albumine, c'est-à-dire des albuminuries oscillant autour de 0,50 pour 1 000, elles n'autorisent par elles-mêmes de pronostic dans aucun sens.

Les variations du taux de l'albumine n'ont donc pas de signification propre ni pour le diagnostic ni pour le pronostic.

*La quantité de l'albumine* ne doit être guère plus prise en considération. Les auteurs qui ont cherché à établir la différenciation se sont basés surtout sur les caractères suivants :

1° Variation de la température de coagulation ; 2° Variation de coagulation en présence des mêmes réactifs ; 3° Déviation du rayon polarisé ; 4° Rétractilité ou non-rétractilité du coagulum ; 5° Composition élémentaire.

*Les différences tirées du degré thermique de coagulabilité* ne correspondent, en réalité, à aucune différence dans la constitution des albuminoïdes. Les expériences de Harnach montrent bien que la condition qui permet à l'albumine chauffée de se précipiter, c'est son association avec des éléments minéraux ; elle-même n'est pour rien dans ce phénomène.

*Les différences établies sur les variations de coagulation en présence des mêmes réactifs* sont, comme l'a montré Duclaux, absolument artificielles. On arrive ainsi, dit cet auteur, à catégoriser les substances albuminoïdes, sans être bien certain qu'elles ont chacune leur individualité.

*Relativement à l'inégalité de déviation de la lumière polarisée,* la difficulté d'application de la méthode n'est pas sans comporter quelques erreurs, d'autant plus que les matières extractives mélangées à l'albumine, peuvent ajouter ou soustraire leur influence propre au sens ou à l'étendue de la déviation.

*La rétractilité ou la non-rétractilité de l'albumine,* bien que le professeur Bouchard semble y attacher aujourd'hui moins d'importance, paraît être encore le trait le plus distinctif qu'on ait saisi. Pour le professeur Gautier, cependant, cette rétraction dépendrait plutôt de la quantité d'albumine, de la nature plus ou moins acide des urines, de leur richesse en sels et en urates, que de l'espèce d'albumine qui se coagule.

C'est Béchamp qui a signalé plus particulièrement les *diffé-*

*rences de composition élémentaire*, qui doivent être appréciées encore aujourd'hui avec réserve. Il est certain cependant qu'à côté des albumines vulgaires qui sont associées à du soufre, on trouve la nucléo-albumine, qui est combinée avec du phosphore.

Un dernier élément de différenciation pourrait être tiré de *l'inégalité de réaction des albumines en présence des ferments* (Lépine), mais ces études sont encore trop rudimentaires.

Il résulte donc de ces considérations que la quantité pas plus que la qualité de l'albumine, n'ont aucune valeur au point de vue de la séméiologie de l'albuminurie.

*Mais si l'albuminurie ne joue aucun rôle dans le diagnostic des lésions rénales, n'a-t-elle pas au moins une valeur pronostique* très nette? — Il semblerait qu'elle joue le rôle d'avertisseur, de sonnette d'alarme, selon une expression pittoresque de M. Huchard; elle signifierait que le malade est en train de s'empoisonner lui-même et notamment dans la grossesse elle nous permettrait de prévenir l'éclampsie. Or, même dans ce cas, l'albuminurie n'a pas de pronostic propre puisque le taux d'albumine augmente tantôt en même temps que le pronostic s'aggrave, tantôt en même temps que le pronostic s'adoucit; puisque, en considérant deux malades différentes, l'une rendant 1 gramme d'albumine et l'autre 10 grammes en 24 heures, le professeur Pinard[1] établit que le plus grand danger est pour la première; puisque encore l'albuminurie peut disparaître alors que le danger persiste; puisque enfin la

1. Pinard, *Leçon in independance medicale*, 1896. Signification pronostique de l'albuminurie gravidique.

malade peut continuer à pisser de l'albumine alors qu'elle est guérie. En somme, comme le dit M. Huchard : « Les sonnettes d'alarme ont toutes l'inconvénient qu'on s'y fie ! Or elles peuvent cesser de fonctionner avant que le danger ait disparu et aussi ne pas fonctionner du tout à l'heure du dit danger ; le symptôme albumine rentre dans la loi commune ; on ne peut se fier à lui que d'une façon très relative. »

En somme, à l'heure actuelle on dénie à l'albuminurie toute la valeur qu'on lui attribuait autrefois, et comme le dit le professeur Dieulafoy :

« L'albuminurie ne doit être notre guide ni dans le diagnostic, ni dans le pronostic, ni dans le traitement du mal de Bright ; ce ne sont pas les gens qui ont les urines les plus albumineuses qui sont les plus gravement empoisonnés : on peut être fort malade avec peu d'albumine, avec pas d'albumine du tout. »

C'est de cette disgrâce méritée de l'albuminurie qu'est née la recherche systématique d'autres signes ayant une plus grande valeur, et notamment la recherche de la perméabilité rénale que nous allons étudier maintenant.

---

# CHAPITRE II

## Diagnostic de la perméabilité rénale.

I. — De la Perméabilité rénale. — Ce qui domine la situation dans le mal de Bright à toutes ses phases, ce qui crée le danger ce n'est pas ce qui passe au travers des reins, c'est ce qui ne passe pas, ce n'est pas parce que les reins laissent passer tous les jours quelques centigrammes ou quelques grammes d'albumine qu'il y a du danger. Le danger vient de ce que les reins altérés ne laissent plus passer en quantité voulue les éléments de dépuration qui constituent la sécrétion urinaire normale. Le poison accumulé dans l'économie est alors la cause des accidents urémiques. *Le rein sera dit perméable* quand il laissera passer en même temps que l'eau urinaire les composés organiques et inorganiques que contient habituellement l'urine ; *il sera dit imperméable* quand il ne laissera passer que l'eau urinaire et retiendra les composés organiques et inorganiques de l'urine. Il faudra donc bien se garder d'évaluer la perméabilité du rein par l'abondance plus ou moins grande de l'urine émise : c'est la composition et non la quantité de l'urine qui indiqueront l'état de la perméabilité rénale.

*L'appréciation de cette perméabilité pourrait donc être*

*demandée à l'analyse totale de l'urine :* Dans une thèse récente M. Coiscou montrait l'importance de l'examen des différents éléments constituants de l'urine au point de vue du diagnostic des lésions rénales ; ces recherches ne sont guère applicables à la clinique, en raison de la difficulté qu'entraîne l'examen total des urines, et du reste les données qu'elles fournissent sont bien plutôt relatives aux troubles de la nutrition générale ou aux altérations des divers organes, entre autres le foie, qu'à l'état des fonctions rénales.

*La recherche de la toxicité des urines* est également un moyen détourné de connaître la perméabilité rénale. Les résultats indiquent en effet si le rein laisse passer les substances toxiques, ou si, ne les laissant pas passer, elles sont retenues dans l'organisme. Malheureusement, cette recherche est un procédé de laboratoire et non un procédé de clinique. La mesure de la toxicité exige en effet l'observation de certaines règles telle que la constance de la pression et de la vitesse de l'injection ; en outre, la diminution de la toxicité urinaire dans les néphrites, jugée par comparaison à la toxicité moyenne d'une urine normale, peut éclairer le pronostic général de la maladie, mais n'indique pas avec précision la part spéciale qui revient au rein dans ce pronostic. La toxicité urinaire, en effet, est quelque chose de fort complexe ; elle résulte de facteurs multiples, elle est influencée par l'état de différents organes, par le régime (le régime lacté, notamment, la diminue) ; et c'est le rapport entre la toxicité du sang et celle de l'urine, chez chaque malade, qu'il faudrait établir pour apprécier l'état des fonctions rénales.

*Le procédé le plus simple pour l'étude de la perméabilité rénale sera donc l'étude de l'élimination par l'urine d'une substance introduite dans l'organisme.*

Déjà Hahn (1820), Rayer (1837), Corlieu (1856), de Beauvais (1858) avaient constaté ce fait pour certains principes odorants (térébenthine, asperges), et de Beauvais croyait même pouvoir affirmer que la suppression complète du passage de ces odeurs dans l'urine était un signe pathognomonique du mal de Bright. Mais, d'après Duckworth, il s'agit souvent d'un simple retard, non d'une suppression totale, et comme Straus l'a établi, ce signe n'est pas constant dans la néphrite interstitielle.

On a étudié, à ce même point de vue, toute une série de médicaments. Tout d'abord, l'intolérance des sujets affectés de lésions rénales fut signalée pour la poudre de Dower, par Todd (1857); pour l'opium, par Charcot et Cornil (1864); pour le mercure par Roberts (1865). Puis Duckworth (1867), étudiant méthodiquement l'élimination de l'iode, des carbonates alcalins, des sels de potasse et de soude, établit que l'apparition de ces substances dans l'urine est retardée chez les brightiques, et émit l'opinion que la rapidité plus ou moins grande de cette apparition pourrait servir à mesurer le degré des lésions rénales. Chauvet (1877) nota ce même retard pour le sulfate de quinine, le bromure de potassium, le mercure et l'acide salicylique; il observa, en outre, une diminution de la quantité de substance éliminée. Pour l'acide salicylique, il ressort de la thèse de M[lle] Chopin (1889) que chez les brightiques le passage dans l'urine commence plus tard, qu'il se prolonge plus longtemps, et que la quantité éliminée est notable-

ment diminuée, de 10 à 30 %. L'élimination de l'iode surtout a fait l'objet de nombreux travaux. Laffay les a résumés dans sa thèse (1893), en concluant que l'élimination est retardée et prolongée, mais que la quantité éliminée est très variable.

Toutes ces recherches ont abouti à un même résultat et ont mis en lumière le même fait : c'est que les médicaments expérimentés passent avec lenteur et difficulté dans les urines, lorsque des lésions anatomiques ont amoindri la perméabilité du rein aux substances qu'il a pour fonction d'éliminer. La notion de cette résistance qu'oppose le rein malade à l'élimination n'est donc pas nouvelle.

L'idée d'en tirer parti pour le diagnostic des néphrites a été reprise en 1895 par M. Joseph Noë[1] ; il avait étudié dans deux cas de néphrite chronique l'élimination de l'iodure de potassium et le rapport entre le début de l'élimination salivaire et celui de l'élimination urinaire. Mais, ses expériences, qui d'une part n'ont porté que sur deux cas, étaient viciées d'autre part par la définition même qu'il donnait de la perméabilité rénale : Pour lui, le rein perméable était celui qui laissait passer le plus d'urine ; tout polyurique, pour lui avait donc une perméabilité rénale augmentée, et tout oligurique avait une perméabilité diminuée, tandis que nous avons montré qu'en réalité de deux reins ou de deux filtres n'est pas le plus perméable celui qui laisse passer le plus d'eau, mais celui qui laisse passer dans le temps le plus court la plus grande quantité d'une substance. Partant d'une définition fausse, M. Noë ne pouvait

1. J. Noë, *La perméabilité rénale et son influence sur l'élimination salivaire.* Société de biologie, 9 février et 6 avril 1895.

donc arriver à des conclusions justes : d'ailleurs il opérait sur l'iodure de potassium qui passe trop rapidemennt dans l'urine, il faisait absorber le médicament par la voie stomacale, ce qui constituait encore une cause d'erreur en raison des grandes variations du pouvoir absorbant de l'estomac. Enfin, il n'a communiqué que deux observations cliniques, ne pouvant ainsi tirer aucune conclusion précise.

C'est à MM. Achard et Castaigne[1] que l'on est redevable d'un procédé réellement pratique de diagnostic de la perméabilité rénale. Ils ont utilisé à cet effet le bleu de méthylène. Cette substance a été l'objet d'un grand nombre d'essais thérapeutiques très variés depuis 1878 et l'on connaissait bien sa propriété de colorer l'urine. Mais il ne semble pas qu'on l'eût expérimentée jusqu'ici en vue du diagnostic. Elle présente sur d'autres, auxquelles on pourrait aussi recourir (iodures, salicylates) plusieurs avantages. Elle est absolument inoffensive, et même sans action thérapeutique, aux doses qu'il convient d'employer; son élimination rénale se traduit par une couleur bleue ou verdâtre de l'urine, visible sans le secours d'aucun réactif, et cette couleur ne saurait être confondue avec les diverses colorations accidentelles de l'urine, auxquelles donne lieu l'usage de certains médicaments ou aliments. L'emploi du bleu n'empêche pas de continuer l'administration de certains remèdes usuels, comme les composés iodés ou salicylés, qu'il faudrait nécessairement suspendre si l'on voulait s'en servir comme de substances indicatrices pour faire l'épreuve de la

1. Achard et Castaigne, *Diagnostic de la perméabilité rénale.* Société médicale des hôpitaux, 30 avril 1897.

perméabilité rénale. Enfin, l'élimination du bleu de méthylène par l'urine n'est pas extrêmement rapide, et, par conséquent, les différences de temps qu'elle peut subir sont aisément suivies et précisées.

Ce procédé d'appréciation de la perméabilité rénale par le bleu de méthylène était à peine conseillé que déjà il était employé à Lyon par le professeur Bard, qui communiquait à la Société des sciences médicales de Lyon ses premiers résultats et concluait ainsi : « Si ma manière de voir est exacte, ce dont j'ai la faiblesse d'être convaincu; si d'autre part le procédé de MM. Achard et Castaigne est sûr, comme je le crois, il en résultera que ce procédé est encore plus précieux que ne l'ont d'abord pensé ces auteurs, puisqu'il peut contribuer non seulement à faire apprécier le degré des lésions rénales, mais encore à permettre de préciser leur modalité et à révéler la nature des troubles généraux qu'elles engendrent. »

Quelques semaines plus tard, MM. Voisin et Hauser [1] signalaient la possibilité du passage du bleu dans les urines non seulement sous forme de bleu, mais encore sous forme d'un leuco-dérivé capable de régénérer le bleu par l'ébullition en présence de l'acide acétique. Reprenant la question dans une seconde communication, MM. Achard et Castaigne [2] montrèrent que le fait signalé par MM. Voisin et Hauser est exact, mais que l'interprétation de ces auteurs devait être modifiée, en ce sens que le leuco-dérivé ne peut pas être confondu avec le blanc de méthylène dont il diffère par son insolubilité dans

1. Voisin et Hauser, *Gazette hebdomadaire*.
2. Achard et Castaigne, *Société médicale des Hôpitaux*. 18 Juin 1897.

l'éther et le chloroforme ; c'est un chromogène différant du blanc de méthylène. De même, la substance verte obtenue par chauffage du chromogène avec l'acide acétique est insoluble dans le chloroforme, ce qui la distingue également du bleu et du vert de méthylène. Enfin ils pensent que, même au point de vue clinique, le chromogène a de la valeur. Ajoutons qu'à la même séance M. Lemoine[1] apporta des résultats confirmant ceux de MM. Achard et Castaigne et consacrant ainsi la valeur de la méthode. C'est ce procédé du bleu de méthylène que nous avons employé d'une façon systématique dans les observations que nous publions : il nous faut donc maintenant voir exactement en quoi il consiste.

## II. — Manuel opératoire de la recherche de la perméabilité rénale.

1° *Nature du bleu.* — Il est de toute importance que le bleu injecté soit bien du bleu de méthylène et non l'un des nombreux autres bleus dérivés également du goudron de houille. Plusieurs expérimentateurs en effet eurent des résultats discordants, parce qu'on leur avait délivré un autre bleu que le bleu de méthylène. Pour s'assurer que c'est bien une solution de bleu de méthylène que l'on a à sa disposition le moyen le plus simple est, comme l'ont conseillé MM. Achard et Castaigne, d'en étudier le spectre. Ils ont reconnu que le spectre fourni par les solutions de bleu de méthylène diffère

1. Lemoine, *Société médicale des Hôpitaux* et *Gazette hebdomadaire*.

notablement des spectres de plusieurs autres bleus d'aniline, solubles également dans l'eau. En solution très diluée il donne une bande d'absorption très noire dans le rouge, entre les raies B et C ; en outre, en solution un peu plus concentrée, il donne une autre bande, bien moins foncée, dans l'orangé entre C et D.

Les autres bleus solubles (bleu soluble BS, bleu lumière BLS, bleu Nicholson, bleu Coupier) ne donnent pas de spectres analogues. Le bleu soluble BS, dit bleu acide, sulfo-conjugué du bleu à l'alcool, donne une bande très large, mais peu foncée, dans le jaune et le vert, entre D et F, facile à distinguer, par conséquent, du spectre du bleu de méthylène. Il semble donc qu'il y ait dans l'examen spectroscopique des solutions diluées, un moyen simple de s'assurer si le bleu destiné à l'usage est bien du bleu de méthylène.

D'autre part, la qualité du bleu de méthylène employée n'a pas grande importance au point de vue de l'élimination rénale. Les résultats obtenus avec divers échantillons semblent ne pas présenter de différences appréciables ; il n'est donc pas nécessaire d'employer du bleu absolument pur et celui du commerce convient parfaitement, mais, répétons-le, il est indispensable de vérifier qu'il s'agit bien de bleu de méthylène et non d'un bleu d'aniline quelconque.

2° *Le mode d'introduction du bleu dans l'organisme n'est pas indifférent.*

Pour introduire le bleu de méthylène dans l'organisme, nous avons préféré la voie sous-cutanée à la voie stomacale. En effet, lorsque cette substance est ingérée par la bouche, son appa-

rition dans l'urine dépend non seulement de l'état des fonctions éliminatrices du rein, mais encore des conditions très variables dans lesquelles se fait l'absorption digestive. La dilution que subit la matière colorante lorsque l'estomac contient une certaine quantité de liquide, l'état languissant du pouvoir absorbant de la muqueuse digestive sont des circonstances qui peuvent retarder le passage du bleu dans l'urine, sans que ce retard dénote une élimination défectueuse. C'est ce que nous avons constaté, d'ailleurs, en faisant absorber du bleu comparativement par la voie hypodermique et par la voie stomacale à des individus sains et à des malades présentant des troubles gastriques. Chez un sujet sain, l'apparition du bleu dans l'urine, après l'ingestion de la matière colorante, a lieu seulement une demi-heure ou une heure plus tard qu'après l'introduction sous la peau, et l'élimination se prolonge cinq à dix heures de plus. Il en est autrement chez un sujet affecté de troubles gastriques : l'élimination peut alors subir un retard bien plus considérable lorsque le bleu a été introduit dans l'estomac ; MM. Achard et Castaigne ont vu dans un cas de cancer du pylore, l'apparition de la matière colorante retardée de cinq heures, et la durée de son élimination abrégée au contraire de quarante-cinq heures, ce qui semble indiquer que le bleu était absorbé non seulement moins vite, mais aussi en moindre quantité.

Il y a intérêt, d'autre part, à faire l'injection à la fesse et profondément, en plein muscle ; on évite ainsi la formation des petits nodules d'induration qui se produiraient si l'injection était faite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Ajoutons que l'injection du bleu de méthylène, contrairement à celle de l'iodure

de potassium, n'est point douloureuse (le bleu a même été préconisé comme analgésique) ; elle ne présente aucune difficulté pratique ; elle ne donne lieu à aucun accident inflammatoire si l'on a soin d'aseptiser la solution, ce qui est d'autant plus facile que le bleu possède un certain pouvoir antiseptique.

3° *Les doses du bleu* qui ont été injectées sont variables. MM. Achard et Castaigne ont essayé des doses successivement croissantes, allant de $0^{gr},025$ à $0^{gr},1$ ; ils donnent la préférence à la dose de 0,05. MM. Voisin et Hauser, trouvant cette dose trop forte, injectent seulement 0,025. Dans nos expériences nous avons donné la préférence à la dose de 0,05 : nous nous sommes servi d'une solution de bleu de méthylène à 1/20, dont nous injectons $1^{cc}$.

4° *Les précautions à prendre* pour recueillir les urines sont les suivantes : aussitôt avant l'injection, le malade doit vider sa vessie ; puis on le fait uriner chaque fois dans des verres séparés à des intervalles réglés, toutes les heures et même plus souvent si c'est possible. Ajoutons que si l'on veut avoir des renseignements précis sur la perméabilité rénale et notamment étudier l'élimination du chromogène, il est absolument nécessaire d'examiner les urines fraîches, parce que par la fermentation le chromogène se transforme en bleu.

5° *Les résultats qu'il faut noter* pour être fixé sur la perméabilité rénale sont les suivants :

*Le moment exact auquel le bleu passe dans l'urine,* et on ne doit pas se contenter de la vue pour l'apprécier, car le bleu peut être masqué quelquefois par la pigmentation jaune des urines : il est donc absolument nécessaire d'agiter de l'urine

dans un tube avec du chloroforme ou de l'alcool amylique, qui entraîne la moindre quantité de bleu existant dans l'urine. Quand il y a retard dans l'apparition du bleu, on doit noter avec soin *le moment précis auquel apparaît le chromogène,* et, pour cela, on fait bouillir l'urine dans un tube avec de l'acide acétique. Si l'urine prend alors une teinte verte marquée, c'est qu'elle contenait du chromogène. On notera ensuite *le temps pendant lequel la coloration s'est montrée au maximum.* Enfin, on marquera avec soin l'heure à laquelle l'urine *ne contient même plus la plus petite quantité de bleu* décelable au chloroforme.

*L'élimination du bleu de méthylène* a été fixée par la série de ces recherches et on a pu la déterminer ainsi : Chez un sujet sain, le bleu commence à paraître dans l'urine au bout d'une demi-heure ; puis la teinte bleu-verdâtre devient de plus en plus apparente : elle est très nette après une heure et atteint son maximum d'intensité vers la troisième ou la quatrième heure. Elle reste quelques heures à son apogée et enfin décroît peu à peu, pour disparaître dans un délai qui varie selon la quantité de bleu injectée, mais qui, d'ordinaire, est comprise entre 35 et 50 heures.

Chez un sujet dont les reins sont altérés, il n'en est pas de même. L'apparition du bleu dans l'urine est retardée : c'est le fait capital. La couleur bleue fait défaut dans la première heure ; elle n'est visible quelquefois que beaucoup plus tard, après 3 heures et davantage ; il arrive même, dans des cas plus rares, qu'elle n'est jamais appréciable à la simple vue et qu'il est nécessaire de recourir au procédé du chloroforme pour la déceler.

Chez certains malades, l'élimination, outre ce retard, subit encore une prolongation insolite; l'urine reste légèrement teintée pendant fort longtemps; en pareil cas, l'élimination du bleu, se faisant avec lenteur, par petites quantités à la fois, s'échelonne sur un plus long espace de temps.

*Au point de vue spécial de l'élimination du chromogène* on a vu qu'il y avait 3 catégories de faits : dans une première catégorie il y a élimination du bleu et du chromogène dès la 1re heure; dans une seconde catégorie il y a élimination retardée du bleu et du chromogène qui n'apparaissent qu'au bout de 3 ou 4 heures dans l'urine; dans une troisième catégorie le retard ne porte que sur le bleu, tandis que le chromogène est pissé dès la première heure.

Tel est le principe de la méthode que nous avons étudiée sur une série de malades : nous allons maintenant rapporter les observations antérieures et les nôtres. Nous verrons ensuite quelle interprétation clinique méritent les différentes formes d'élimination rénale que nous venons de signaler.

# CHAPITRE III

## Étude de la perméabilité rénale dans différentes formes cliniques de l'albuminurie.

Les observations qui ont servi de base aux récents travaux sur la perméabilité rénale, n'ont pas encore été publiées en détail ; nous ne ferons par conséquent qu'en donner le résumé tel qu'il a été publié, nous décrirons ensuite les nôtres avec tous les détails que nous avons relevés.

### I. — Résumé des observations de perméabilité rénale publiées jusqu'à présent.

#### *Observations de MM. Achard et Castaigne.*

*Dans leur première communication,* ils s'appuyaient pour tirer leurs conclusions sur un nombre de 77 observations, parmi lesquelles 40 relataient une élimination régulière du bleu, une perméabilité normale par conséquent ; tandis que dans les 37 autres il s'agissait de sujets ayant une élimination retardée, une perméabilité rénale diminuée par conséquent.

*Sur les 40 sujets dont la perméabilité était normale,* 3 étaient en pleine santé et ne présentaient aucun indice d'affection

rénale ; 37 étaient affectés de maladies très diverses : grippe, fièvre typhoïde, rhumatisme, pleurésie, emphysème, tuberculose, fistule anale, affection cardiaque, hémiplégie, syphilis, chlorose, cancer de l'estomac ; la plupart ne présentaient pas non plus de signes de néphrite, et l'intégrité du rein a pu, d'ailleurs, être vérifiée trois fois par l'examen histologique. Cependant, chez 4 sujets, on pouvait croire cliniquement à l'existence de lésions rénales et, par conséquent, ces observations méritent d'être discutées.

L'un de ces malades était un cardiaque à sa première attaque d'asystolie, dont l'urine renferma, pendant les 15 jours qu'il est resté à l'hôpital, 1 à 6 grammes d'albumine quotidiennement; pour expliquer l'intégrité de la perméabilité rénale indiquée par l'épreuve du bleu, on peut se demander si cette albuminurie n'était pas la conséquence d'une lésion limitée, d'un infarctus, par exemple, qui laissait intacte la plus grande partie du parenchyme rénal ; on peut encore se demander si elle n'était pas due à un simple trouble circulatoire sans modification fonctionnelle des éléments rénaux, car ils ont vu chez un autre cardiaque, la perméabilité, reconnue normale en dehors de toute asystolie, ne subir aucune modification au cours d'une poussée d'asystolie avec albuminurie (1gr,50).

Le second malade était un emphysémateux présentant plusieurs petits signes du brightisme (indurations artérielles, doigt mort, cryesthésie, crampes), sans albuminurie ; mais ces petits signes de brightisme relèvent bien moins, à vrai dire, de la lésion rénale elle-même que des lésions artérielles accompagnant en général la néphrite interstitielle ; on

conçoit donc qu'ils puissent exister sans que les reins soient altérés.

C'est, d'ailleurs, ce que les auteurs ont constaté dans le troisième fait : il s'agissait aussi d'un emphysémateux éprouvant des fourmillements, des crampes, la sensation du doigt mort, de la polyurie et de la pollakiurie sans albuminurie; or, malgré des lésions artérielles très prononcées, notamment sur l'aorte, les reins n'étaient le siège d'aucune lésion histologique, ce qui expliquait parfaitement le résultat de l'épreuve du bleu.

Quant au quatrième cas, il concernait un tuberculeux albuminurique, mais son autopsie a établi aussi que le rein n'était pas altéré.

Il ne reste donc que deux faits cliniques dans lesquels l'épreuve du bleu pourrait paraître en désaccord avec les symptômes, mais en raison de la certitude de l'épreuve dans tous les cas où la preuve anatomique a pu être faite, les auteurs en concluent que dans ces deux cas il n'y avait pas de lésions rénales.

*Sur les 37 sujets dont la perméabilité est diminuée.* MM. Achard et Castaigne distinguent au point de vue clinique trois groupes de faits :

Dans un premier groupe, ils rangent 21 malades présentant des signes manifestes de néphrite chronique; 12 avaient de l'albuminurie quand fut faite l'épreuve du bleu; 9 n'avaient pas d'albuminurie, mais 2 d'entre eux en avaient eu d'une façon certaine à une période antérieure, et chez la plupart on observait les signes habituels du mal de Bright, tels que pollakiurie, doigt mort, cryesthésie, signe de la temporale. L'examen his-

tologique des reins, fait dans 7 cas de ce groupe, a d'ailleurs confirmé le diagnostic clinique et a démontré l'existence de lésions chroniques très évidentes.

Dans un second groupe prennent place 3 malades, n'ayant pas de signes de lésions rénales chroniques et atteints d'affections aiguës. Chez 2 d'entre eux, on pouvait soupçonner le développement de lésions aiguës du rein : l'un avait une broncho-pneumonie avec état infectieux, l'autre une pleurésie purulente avec pyohémie tétragénique : tous deux succombèrent, et dans les deux cas, les auteurs ont pu constater l'existence de lésions récentes des reins. Le troisième malade, atteint de pleurésie aiguë, n'était pas albuminurique; l'évolution montra qu'il s'agissait de troubles fonctionnels du rein, liés à l'infection fébrile dont le malade était atteint.

Enfin dans un troisième groupe, se classent 12 sujets n'ayant pas de signes manifestes de néphrite et souffrant d'affections chroniques. L'un d'eux était atteint d'infection urinaire; il n'avait pas d'albuminurie, mais l'infection urinaire rendait suffisamment compte de la possibilité d'une lésion rénale.

Un second cas était celui d'une femme atteinte d'un kyste de l'ovaire; elle n'avait point d'albuminurie, mais l'examen histologique du rein a montré des lésions interstitielles.

Les 10 autres malades étaient des tuberculeux et n'avaient pas non plus, sauf l'un d'eux, d'albuminurie; il est certain que, sans l'épreuve du bleu, l'examen clinique ne pouvait chez eux faire soupçonner que d'une façon très vague les lésions rénales, ou même les aurait laissé absolument méconnaître; or, 7 autopsies ont pu être faites et ont révélé des lésions très nettes des reins.

*La conclusion* de ces premières observations était ainsi formulée : « De l'ensemble de ces faits, qui comprennent 77 observations, il ressort comme conclusion que l'épreuve du bleu de méthylène, dans les conditions où nous l'avons faite, indique l'état des fonctions éliminatrices des reins.

« Nous n'avons jamais vu de lésions rénales avérées sans un retard de l'élimination. Nous avons, il est vrai, rencontré des sujets qui ne semblaient pas avoir de lésions rénales et chez qui l'élimination était néanmoins retardée, mais nous avons pu acquérir plusieurs fois la preuve anatomique ou la présomption clinique d'une altération des reins.

« Nous avons encore vu des malades qui avaient de l'albuminurie et chez qui l'élimination était régulière, mais une autopsie, la seule que nous ayons pu faire d'un cas de ce genre, nous a permis de constater l'absence de lésions histologiques des reins.

« Jamais l'autopsie n'a donc donné un démenti à la conclusion générale que nous venons d'énoncer, et l'on peut ajouter que dans la très grande majorité des cas, les indications tirées de l'ensemble des symptômes se sont trouvées d'accord avec cette conclusion. Si l'on met à part, en effet, les 22 cas suivis d'autopsie, où toujours les résultats de l'épreuve du bleu ont été confirmés par l'examen microscopique, alors même que l'histoire clinique des sujets pouvait sembler les contredire, on trouve seulement quatre observations cliniques prêtant à discussion. Ce sont d'abord les deux cas de l'emphysémateux présentant quelques signes de brightisme et du cardiaque albuminurique, chez qui l'épreuve indiquait cependant une

perméabilité normale; ce sont, d'autre part, le pleurétique, et une jeune femme atteinte autrefois d'érysipèle, chez qui l'épreuve a indiqué un retard de l'élimination, malgré l'absence de troubles rénaux cliniquement appréciables. Or il nous a paru, comme nous l'avons indiqué plus haut, que ces faits étaient néanmoins susceptibles d'une interprétation conforme aux conclusions que nous avons tirées de l'épreuve du bleu. En tout cas, ces faits, s'ils laissent place au doute, n'apportent aucune preuve démonstrative contre la valeur du procédé; aucune conclusion ferme n'en peut être tirée; ils ne sauraient donc prévaloir contre la masse des observations probantes, et ils sont évidemment insuffisants pour infirmer la valeur de l'épreuve que nous préconisons comme réactif des fonctions éliminatrices des reins. »

*Dans leur deuxième communication* MM. Achard et Castaigne signalent 53 cas nouveaux, dont 17 avec autopsie.

Une première catégorie comprend 25 sujets, chez qui l'élimination du bleu a été normale, c'est-à-dire a débuté au cours de la première heure. Dans 17 de ces cas, les malades ne présentaient aucun indice de lésion rénale, et trois fois, d'ailleurs, l'absence de néphrite a pu être vérifiée à l'autopsie. Chez les 8 autres malades, on pouvait songer à la possibilité d'une altération rénale. En effet, 2 de ces malades étaient atteints de cystite, due chez l'un d'eux au bacille tuberculeux, et chez l'autre à ce même bacille associé à des microbes pyogènes; la perméabilité normale du rein à l'égard du bleu de méthylène a permis de conclure à l'absence de néphrite. Dans les 6 autres cas, il y avait de l'albumine, s'élevant à

1 gr,50 chez un cardiaque asystolique et à 2 grammes chez un pneumonique; on pouvait donc se demander s'il existait des lésions rénales; il en était de même encore chez une femme enceinte dont l'urine renfermait des traces d'albumine. Les auteurs ont cru pouvoir rejeter, d'après l'épreuve du bleu, l'existence de néphrites chez tous ces malades, et les deux autopsies qu'ils ont faites, celle du pneumonique et celle d'un tuberculeux, ont confirmé l'exactitude de leur manière de voir.

Parmi les 28 cas où l'élimination du bleu a été retardée, il en est 13 où l'existence des lésions rénales n'était pas douteuse. Ils concernent 1 saturnin albuminurique, 3 brightiques, dont l'un ne présentait pas d'albuminurie, et 3 sujets atteints d'infection urinaire. L'autopsie des 3 brightiques a montré des lésions profondes des reins : chez l'un d'eux, notamment, mort d'urémie et dont l'urine ne renfermait pas encore de bleu cinq heures après l'injection, au moment où il succomba, les reins, très atrophiés, ne pesaient que 60 grammes chacun; ils étaient parsemés de kystes et fortement sclérosés. Dans les 3 cas d'infection urinaire, les lésions de pyélo-néphrite suppurée ont été vérifiées par l'examen microscopique. Chez une femme morte d'urémie, et chez qui le bleu n'avait passé qu'à la seizième heure, ils ont trouvé un rein unique en ectopie et présentant des infarctus.

Chez un cardiaque asystolique, atteint de gangrène du membre inférieur par embolie, n'ayant pas d'albuminurie, et chez qui l'on n'eût guère admis l'existence de lésions rénales sans l'épreuve du bleu, l'autopsie a fait voir des reins profondément altérés et kystiques. Chez 6 tuberculeux non albumi-

nuriques, on a constaté un retard dans l'élimination du bleu : l'un de ces malades avait eu autrefois, il y a 20 ans, de l'anasarque et des accidents diagnostiqués mal de Bright, et chez les autres qui ont succombé, on a trouvé des lésions rénales, d'intensité très différente, d'ailleurs.

Dans plusieurs cas, que les auteurs croient devoir mettre à part, ils ont suivi les variations accusées par l'épreuve du bleu chez un même malade. Un tuberculeux, qui n'avait pas d'albumine, avait d'abord éliminé le bleu d'une façon normale, puis l'albumine apparut, suivie d'hématurie ; l'œdème se montra aux membres inférieurs et se généralisa sous forme d'anasarque ; alors, l'épreuve du bleu, faite de nouveau, donna un retard léger de l'élimination, la matière colorante n'apparaissant dans l'urine qu'au bout d'une heure et demie. L'observation clinique a fait assister ici au début d'une néphrite et les résultats de l'épreuve du bleu se sont trouvés en parfait accord avec les symptômes.

Dans 5 autres cas, la variation a été inverse : le retard de l'élimination du bleu, constaté une première fois, disparut à une seconde épreuve. Il s'agissait de 2 cas d'ictère catarrhal sans albuminurie, d'une pneumonie avec albuminurie passagère, d'une crise épileptiforme survenue chez un athéromateux non albuminurique, enfin d'une hématurie accompagnée de fièvre : chez ce dernier malade, le sang et l'albumine avaient disparu de l'urine quand l'élimination du bleu devint régulière.

De cette nouvelle série d'observations les auteurs concluent ainsi : « En somme, ces observations nouvelles confirment

pleinement l'utilité de l'épreuve du bleu comme moyen d'exploration des fonctions rénales. Elles font voir aussi les applications qu'on en peut faire non seulement à la médecine, mais encore à la chirurgie urinaire et à l'obstétrique! »

*Observations du professeur Bard, de Lyon.*

M. Bard a étudié 3 cas d'élimination du bleu de méthylène et il s'exprime ainsi : « Ayant actuellement dans mon service un malade atteint de néphrite épithéliale typique, je me suis empressé d'appliquer aussitôt chez lui le procédé du bleu de méthylène, et j'ai constaté, pour cette matière colorante, l'excès de perméabilité que j'avais constaté antérieurement pour l'iode et le brome. Chez ce malade, une injection (de 0,05) a été faite à 8 heures du matin. La coloration de l'urine, observée dans un verre à champagne, était déjà très intense au bout d'une demi-heure, franchement bleue dès ce moment, elle a atteint son maximum après 1 heure et demie, sous forme d'une teinte bleue marine très foncée et a commencé aussitôt à décroître. De 10 heures du matin à 2 heures de l'après-midi, période presque stationnaire, cependant en décroissance graduelle, légèrement progressive, avec une teinte très inférieure à celle de l'émission de 9 heures et demie, un peu verdâtre. La décroissance s'accuse rapidement dans la soirée et les urines du lendemain matin à 8 heures ne présentent plus de coloration appréciable dans les verres; on ne la retrouve, très atténuée, que sous une grande épaisseur dans un urinoir; dès le début de l'après-midi, 30 heures après l'injection, le chloroforme n'en révèle plus de traces.

« Comme termes de comparaison j'ai fait la même épreuve d'une part sur un malade à rein sain, de l'autre sur une néphrite interstitielle très typique ; chez ces deux malades j'ai vérifié l'exactitude absolue des affirmations de MM. Achard et Castaigne. Ces 3 malades forment une série très régulière de perméabilité décroissante au triple point de vue de la rapidité d'apparition du bleu, de la rapidité de l'intensité, du maximum de sa durée (d'autant plus courte que la perméabilité est plus grande) et enfin de la prolongation de l'élimination.

« L'élimination du bleu chez ma malade atteinte de néphrite interstitielle a présenté, outre le retard, une variabilité singulièrement accusée; l'injection avait été faite également à 8 heures du matin, à 10 heures l'urine est encore incolore; à midi premier maximum, puis état stationnaire avec très légère décroissance, second maximum un peu plus élevé que le premier à 6 heures, puis cessation brusque de l'élimination; à 7 heures urines limpides, claires et presque absolument incolores, tout à la fois sans pigment et sans bleu. Dans la nuit, l'élimination reparaît peu à peu, très peu marquée d'abord à 8 heures du matin, coloration franche, vert clair, à peu près égale à celle de 11 heures du matin la veille. État stationnaire légèrement décroissant dans tout le cours de la seconde journée; nouvelle disparition vers le soir et réapparition le matin, après 48 heures, cette fois très légère. Persistance pendant toute cette troisième journée d'une très faible élimination, puis cessation définitive dans la soirée.

« Chez aucun de ces derniers malades le maximum n'a atteint la couleur bleue foncée du maximum du premier; par contre,

chez tous les deux le maximum a présenté une durée plus prolongée.

« Mes observations viennent ainsi à l'appui de la valeur et de la précision du procédé d'exploration par le bleu de méthylène ; si elles infirment les conclusions générales de ses auteurs, par contre elles leur apporteront la raison d'être d'insuccès à prévoir, ou plutôt elles feront de ces insuccès une nouvelle preuve, et des plus convaincantes, en faveur de la valeur de la méthode, à la seule condition de les interpréter comme il convient, c'est-à-dire à la lumière de ma manière de voir. »

### Observations du professeur Lemoine (Val-de-Grâce).

*Dans une première série d'observations* publiées dans la « Gazette hebdomadaire », le professeur Lemoine s'exprimait ainsi : « Le procédé de MM. Achard et Castaigne pour juger du degré de perméabilité du rein vient d'être employé par M. Bard dans des circonstances particulièrement intéressantes.

Témoin de phénomènes semblables à ceux observés par cet auteur, je veux simplement rapporter les 2 cas qui se sont présentés récemment à mon observation. Il s'agit de 2 malades, l'un atteint de néphrite interstitielle, avec urines abondantes (3 à 4 litres) contenant peu d'albumine (0,40 par litre), n'ayant jamais présenté et ne présentant pas d'œdème ; l'autre atteint d'anasarque à son entrée et d'accidents urémiques, n'urinant que 300 grammes dans les 24 heures et présentant une certaine quantité d'albumine dans les urines (4 grammes par litre).

« Chez le premier (néphrite interstitielle), l'élimination du bleu de méthylène commença seulement 4 heures après l'injection et se continua pendant 3 jours, mais d'une façon fort irrégulière. Ainsi, le soir du premier jour, on constata l'absence complète de la coloration bleue dans l'urine. Vint ensuite la réapparition du bleu le second jour, disparition à la miction à 7 heures du soir, puis réapparition à 1 heure du matin. Il en fut de même le troisième jour, la coloration des urines teintées allant cependant en diminuant progressivement.

« Pour le second malade, l'épreuve du bleu de méthylène fut pratiquée quelques jours après l'entrée du malade ; à ce moment, toute menace d'urémie avait disparu, l'anurie n'existait plus, le malade urinait 800 à 900 grammes, et l'albumine, sans avoir complètement disparu, était peu considérable.

« Il y avait encore de la bouffissure de la face et un peu d'œdème des jambes. Après l'injection, ce malade eut, à ma grande surprise, une miction teintée au bout d'une heure, les urines offrirent ensuite une coloration de moins en moins accusée, mais la coloration, mise en évidence par le chloroforme, se continua le lendemain jusqu'au soir 8 heures, c'est-à-dire 34 heures après l'injection.

« Je dois ajouter aussi que l'intensité de la coloration chez ce dernier malade a été plus grande, mais il est bon d'observer que la quantité d'urine sécrétée par le rein était beaucoup moins considérable que celle éliminée par le premier malade. Cette intensité de coloration ne doit donc pas vraisemblablement être mise sur le compte d'une élimination plus forte.

« Reste le double phénomène de l'apparition relativement

hâtive du bleu dans les urines du malade atteint de néphrite avec anasarque et de l'élimination plus rapide sans intermittences.

« Est-ce là un signe permettant de différencier la nature anatomo-pathologique de la lésion rénale, comme le pense M. Bard ? Un plus grand nombre d'observations avec examen histologique pourraient seules trancher la question. En tous cas, on ne peut méconnaître qu'il existe là un fait digne d'attirer l'attention, et que l'interprétation qu'en a donnée M. Bard est séduisante. »

*Dans une seconde communication* à la Société médicale des hôpitaux, le professeur Lemoine s'exprimait ainsi : « J'ai fait usage du procédé de MM. Achard et Castaigne dans quelques cas de néphrites scarlatineuses et j'ai trouvé par l'emploi de la méthode, des indications précieuses en ce qui concerne l'époque à laquelle on peut permettre au malade de substituer le régime ordinaire au régime lacté. Dans 2 observations, l'albuminurie ayant cessé depuis 8 jours, je fis une injection de bleu de méthylène qui fut suivie d'une miction bleue 2 heures après ; je continuai donc l'usage du lait ; mais un des malades, qui réclamait à manger depuis plusieurs jours, ne se soumit pas à la prescription. Il eut le surlendemain de l'embarras gastrique et des vomissements, et l'analyse de l'urine décela la présence d'une petite quantité d'albumine.

« Le malade se remit au régime lacté, et les accidents disparurent. Dix jours après, une nouvelle injection de bleu ayant permis de constater une perméabilité normale, les 2 malades furent remis au régime ordinaire, et ne présentèrent plus, par

la suite, ni accident ni trace d'albumine dans l'urine. Voilà donc un cas qui fait voir l'existence d'une insuffisance rénale que seule l'expérience du bleu avait permis de déceler.

« L'injection du bleu a encore été mise en usage dans un cas d'érythème polymorphe caractérisé par l'apparition d'une éruption rubéoliforme localisée aux flancs et aux aisselles et d'une large plaque d'urticaire recouvrant toute l'épaule, la région pectorale et l'omoplate gauche, sans phénomènes concomitants de catarrhe oculo-nasal ou d'angine. La température atteignit, un soir seulement, 38 degrés; le reste du temps le malade fut apyrétique. Celui-ci présentait des signes d'embarras gastrique simple depuis 3 jours. Rien dans la qualité de ses aliments ne venait expliquer d'une façon plus positive cette éruption. Pas d'albuminurie.

« Une première injection de bleu, faite le 12 mai, fut suivie d'une miction colorée seulement cinq heures après.

« Le malade fut purgé et on lui administra des désinfectants intestinaux.

« Le 17 mai, le malade, se trouvant tout à fait guéri, fut remis au régime ordinaire après toutefois qu'une injection de bleu eut permis de constater le retour à l'état normal de la perméabilité rénale. Miction bleue au bout d'une heure.

« Le 21 mai, nouvelle poussée cutanée affectant la même forme avec signes d'embarras gastrique. Pas d'albuminurie; bleu éliminé au bout de 4 heures.

« Enfin, à partir du 29 mai, le malade put être considéré comme guéri. Ce jour-là, l'urine avait été colorée au bout d'une heure.

« Cette observation est intéressante au point de vue pathogénique ; elle semble démontrer que l'origine des accidents doit être attribuée à une auto-intoxication consécutive d'une insuffisance rénale passagère que rien ne faisait prévoir, et dont le procédé de MM. Achard et Castaigne a permis de déceler l'existence. »

*Observations de MM. Jules Voisin et Hauser.*

Ces auteurs ont entrepris de rechercher le mode d'élimination du bleu chez les épileptiques pendant et après les paroxysmes. « Nos expériences, disent-ils, portent sur 12 malades, mais pour qu'elles aient un plus grand caractère de sécurité, il faut qu'elles soient renouvelées deux fois pour chaque individu ; 4 de nos malades seulement ont été dans ces conditions.

« Chez ces 4 malades, les accès se produisent habituellement en série et s'accompagnent de troubles généraux graves et de troubles mentaux.

« Nos injections ont été pratiquées dans le tissu sous-cutané, à la face externe de la cuisse ; la dose a été de $0^{gr},025$.

« Nous avons ensuite examiné les urines d'heure en heure, non seulement par inspection directe du verre, mais encore après en avoir acidulé et fait bouillir, dans un tube à essai, une petite portion.

« Ces 4 malades, dans leur période de santé, présentaient le type d'élimination qui nous paraît se rencontrer le plus ordinairement, c'est-à-dire que l'élimination apparente est nette dès la 1re heure, qu'elle s'accroît rapidement jusqu'à la

3e heure, où elle est habituellement maxima ; qu'elle garde ensuite une certaine constance ou décroît lentement jusque vers la 20e heure. A partir de ce moment, elle baisse plus rapidement pour se terminer de la 50e à la 70e heure. D'ailleurs, sa courbe peut présenter quelques irrégularités passagères. L'urine examinée après ébullition en milieu acide, permet de constater que l'élimination réelle du bleu est toujours, en réalité, plus considérable que ne le laisse supposer le simple examen des verres ; souvent la teinte est à peine supérieure, et il est bon, pour ne pas fausser les résultats, d'examiner comparativement, dans deux tubes à essais, l'urine traitée et non traitée. On reconnaît alors qu'après ébullition, la teinte de l'urine est devenue plus franche ; que, par exemple, elle a passé du vert clair à un vert plus foncé, ou que de vert bleu elle est devenue bleu vert ou bleu franc.

« La courbe des teintes de l'urine chauffée reste toujours parallèle chez les individus normaux, aux variations de l'urine non traitée. Elle a le même maximum et suit les mêmes oscillations.

« Après ces premières épreuves, nous avons chez le même malade, alors qu'il était sous le coup d'attaques sérieuses d'épilepsie, renouvelé l'expérience.

« Dans ce cas, l'urine chauffée en milieu acide nous a montré que l'élimination du bleu commençait aussi dès la 1re heure, qu'elle peut y être déjà très intense ; que son maximum se place vers la 2e et 3e heure et qu'elle décroît lentement. En somme, il n'y a ici aucune différence avec des urines de la période de santé traitées de la même façon.

« Mais l'examen simple de l'urine nous révèle que la matière colorante est nulle les 1<sup>res</sup> heures et quelquefois jusqu'à la 15<sup>e</sup> ou 18<sup>e</sup> heure, qu'ensuite elle apparaît peu à peu et augmente d'intensité jusqu'à la 24<sup>e</sup> ou 30<sup>e</sup> heure, date où elle atteint son maximum ; qu'enfin elle décroît, mais qu'elle reste appréciable très longtemps, jusqu'à la 70<sup>e</sup>, 80<sup>e</sup> et 100<sup>e</sup> heure.

« Nous voyons donc l'élimination apparente, retardée de plusieurs heures, ne se faire avec intensité que vers la 20<sup>e</sup> heure (au lieu de la 3<sup>e</sup>) et se prolonger ensuite plus longtemps qu'à l'état normal.

« Et cependant ces urines des premières heures, qui paraissent incolores, sont capables de virer au vert ou au bleu franc, si on les examine après ébullition.

« Ainsi donc, tandis que, dans l'intervalle des paroxysmes, l'élimination du bleu est presque tout entière apparente sans artifice, au contraire l'urine des paroxysmes reste plusieurs heures sans contenir le bleu autrement que sous forme d'un composé incolore qui se détruit à l'ébullition.

« Sans vouloir tirer conclusion de ces faits encore trop peu nombreux, nous nous bornerons, en les enregistrant, à signaler leur concordance avec les résultats des expériences que l'un de nous a faites sur l'état des urines chez les épileptiques (albuminurie postparoxystique, toxicité urinaire). »

MM. ACHARD et CASTAIGNE ont ainsi apprécié les questions posées par M. Bard et par M. Voisin.

Au professeur Bard, ils répondent : « Avant d'accepter définitivement la perméabilité exagérée du rein comme le signe caractéristique de cette catégorie de néphrites, il faut évidem-

ment attendre des vérifications anatomiques. Mais il convient de remarquer dès maintenant que ces faits confirment la signification générale que nous attachons à l'épreuve du bleu. En effet, dans ces cas, c'est bien toujours l'état de la perméabilité des reins que cette épreuve a permis d'apprécier, puisque, chez le malade de M. Bard, cette même rapidité d'élimination a été vérifiée avec d'autres substances expérimentées, les iodures et les bromures. Si donc, l'ingénieuse conception de M. Bard est exacte et s'il existe vraiment des néphrites épithéliales déterminant un excès de perméabilité du rein, l'épreuve du bleu, par cela même qu'elle fournit sur les troubles de la fonction de perméabilité un renseignement direct, serait très propre, comme M. Bard a bien voulu le faire observer, à faciliter le diagnostic de ce genre de lésions. »

*Leur réponse à MM. Voisin et Hauser* est la suivante : « Nous avons entrepris des recherches en vue de fixer la valeur séméiologique du chromogène. Elles portent sur 29 sujets et nous permettent de distinguer trois ordres de faits.

« Dans une première catégorie comprenant 9 cas, nous avons constaté d'abord que le chromogène est associé au bleu dans l'urine des malades qui éliminent le bleu d'une façon normale et même de sujets pouvant être considérés comme en pleine santé. Ce chromogène se forme donc déjà dans l'état physiologique, mais dans ces conditions, il est en faible proportion par rapport au bleu. C'est aussi ce que nous avons vu chez plusieurs fébricitants atteints d'affections diverses, et chez 1 sujet sain, fatigué par une longue course à bicyclette. Ainsi, ni la fièvre, ni la fatigue ne sont à elles seules capables de provoquer la

transformation du bleu en chromogène dans des conditions telles que les résultats de l'épreuve du bleu puissent être faussés par la présence de ce dernier corps dans l'urine.

« En opposition avec ces faits, ceux du second groupe, comprenant 9 malades, nous ont montré que le retard de l'élimination peut exister non seulement pour le bleu, mais aussi pour le chromogène. Tantôt le retard est le même pour ces deux substances : ainsi le bleu et le chromogène ont apparu simultanément au bout de 4 heures dans un cas de néphrite scarlatineuse ancienne, de 8 heures chez un brightique.

« Tantôt le chromogène apparaît avant le bleu : chez un brightique mort d'urémie, dont l'urine ne contenait pas encore de bleu au moment de la mort, 5 heures après l'injection, le chromogène s'est montré à la 4e heure ; chez 1 urinaire mort de pyélo-néphryte suppurée, le chromogène a passé à la 4e heure, précédant le bleu de 8 heures ; chez la malade morte d'urémie et ayant un rein unique, dont il a été question plus haut, le chromogène n'a passé qu'à la 15e heure et le bleu à la 16e. Ainsi, dans les cas de lésions intenses des reins, le chromogène et le bleu s'éliminent tardivement tous deux ; mais le retard est parfois moindre pour le chromogène que pour le bleu.

« Les mêmes particularités s'observent aussi dans des cas de retard passager, qu'on ne peut rapporter qu'à des troubles fonctionnels. Nous avons vu le bleu et le chromogène apparaître simultanément dans l'urine au bout de 2 heures dans 1 cas d'ictère catarrhal sans albuminurie, après 4 heures chez 1 athéromateux atteint d'une attaque épileptiforme et

non albuminurique ; puis, par la suite, chez l'un et l'autre malade, ces 2 substances ont passé dans le cours de la 1re heure. Il en a été de même chez 1 pneumonique présentant une albuminurie passagère. De même encore un malade entré avec de l'hématurie et de la fièvre, eut d'abord du retard pour le bleu, qui passa à la 5e heure, et pour le chromogène, qui passa à la 4e ; puis, après disparition du sang et de l'albumine, le retard disparut pour les deux substances. Qu'il s'agisse donc de lésions matérielles ou de troubles fonctionnels, le retard de l'élimination peut porter non seulement sur le bleu, mais aussi sur le chromogène ; toutefois le chromogène a parfois moins de retard que le bleu et paraît, par suite, traverser plus facilement que lui le rein malade.

« Enfin, dans une 3e catégorie, intermédiaire aux 2 précédentes, nous rangerons onze malades chez qui le chromogène s'est éliminé dans le délai normal de 1 heure, alors que le bleu est apparu dans l'urine avec un retard plus ou moins considérable : après 1 heure et demie chez 4 sujets atteints de phtisie sans albuminurie, de phtisie avec albuminurie, de néphrite saturnine, de phlegmatia alba dolens avec fièvre ; après 2 et 3 heures chez 2 brightiques, 3 et 4 chez 2 phtisiques sans albuminurie, 15 heures chez 1 brightique.

« Dans 1 cas d'ictère catarrhal, une première épreuve avait montré un retard de 3 heures par le bleu ; puis, après guérison, le bleu passe comme le chromogène dès la 1re heure. Enfin chez 1 tuberculeux ayant présenté autrefois des accidents qualifiés de mal de Bright, une première épreuve accusa pour le bleu un retard de 12 heures, qui s'abaissa à

3 heures à une seconde épreuve, et le chromogène s'élimina toujours dès la 1re heure.

« Les faits de ce 3e groupe, qui sont les plus intéressants parce qu'ils peuvent nous renseigner d'une façon plus précise sur la valeur qu'il convient d'attribuer à la présence du chromogène dans l'urine, semblent montrer, de par la clinique, que des lésions rénales peuvent exister alors même que le chromogène s'élimine normalement et que le bleu seul passe tardivement. Le cas du dernier malade tendrait même à faire admettre que l'élimination normale du chromogène, malgré un retard très prononcé du bleu, serait de nature à atténuer le pronostic qu'on inclinerait à porter si l'on s'en tenait seulement à la recherche du bleu. C'est à des conclusions semblables que nous conduisent les deux autopsies que nous avons pu faire de 2 phtisiques de cette catégorie : dans 1 cas, où le bleu avait passé à la 4e heure, les reins ne présentaient qu'une légère sclérose et des lésions dégénératives de l'épithélium ; chez l'autre malade, dont le bleu s'éliminait à la 3e heure, il existait une dégénérescence graisseuse, diffuse et assez marquée de l'épithélium, c'est-à-dire une lésion relativement récente.

« En somme, les faits dans lesquels nous avons étudié comparativement l'élimination du bleu et celle du chromogène, forment une gradation intéressante : l'élimination du bleu et du chromogène à la fois, dans le délai régulier de la 1re heure, indique une perméabilité complète ; l'élimination normale du chromogène seul, avec retard du bleu, s'observe dans des cas où la perméabilité est diminuée, mais ne semble pas jusqu'à

présent correspondre à des lésions profondes des reins; enfin lorsque le retard de l'élimination porte à la fois sur le bleu et sur le chromogène, c'est l'indice d'un trouble plus accusé de la perméabilité et c'est dans ces conditions que l'on peut observer des lésions considérables du parenchyme rénal. »

## II. — Observations inédites.

Dans les observations que nous publions, d'une part nous avons essayé de nous rendre compte de la valeur du procédé de MM. Achard et Castaigne dans le diagnostic des lésions rénales; d'autre part, nous avons cherché à préciser la valeur de l'hypothèse de M. Bard et de la réaction qu'ont signalée MM. Voisin et Hauser. Nous publions tout d'abord nos observations en les classant de la façon suivante : d'un côté, les sujets absolument normaux, sans albuminurie; de l'autre, différents sujets albuminuriques dont nous ferons 2 catégories : les uns ayant une perméabilité normale, les autres ayant une perméabilité anormale. Nous ferons 2 groupes à part enfin : l'un pour 1 cas d'albuminurie constatée dans le cours ou comme complication d'une grossesse, l'autre dans lequel nous réunirons 3 cas de cystites au sujet desquelles la question se posait de savoir s'il y avait ou non de l'infection ascendante.

## PREMIER GROUPE

*Sujets absolument sains n'ayant jamais eu ni albuminurie, ni maladies infectieuses à localisation rénale.*

### Première Observation.

Jeune homme, âgé de 26 ans, ayant eu pour toute maladie infectieuse la rougeole à l'âge de 6 ans, les oreillons à 8 ans et une fièvre diagnostiquée fièvre muqueuse à 12 ans. Depuis, s'est fort bien porté et n'a jamais eu aucun accident pouvant faire soupçonner chez lui des lésions rénales. De plus, il était en très bon état de santé lorsque lui fut faite l'injection de bleu de méthylène.

*Épreuve du bleu.* — La dose employée fut $0^{gr},05$, comme celle que nous avons préconisée. Les résultats observés furent les suivants : l'urine fut nettement colorée en bleu dès la $1^{re}$ demi-heure, et dès la $2^{e}$ heure la teinte de l'urine présenta une coloration très intense. Ce maximum persista 10 à 12 heures environ, puis la teinte diminua graduellement et la teinte devint nulle tant à la vue que par le procédé du chloroforme à partir de la $42^{e}$ heure.

### Deuxième Observation.

Jeune homme, âgé de 26 ans, ayant dans ses antécédents pathologiques une rougeole à l'âge de 4 ans, la fièvre typhoïde à 22 ans ; ces 2 maladies évoluèrent sans accident et jamais

depuis sa convalescence le sujet n'a eu de troubles pouvant faire soupçonner l'existence de lésions rénales.

*Épreuve du bleu.* — Lorsque l'injection fut faite il était en excellente santé. La dose de bleu de méthylène employée fut de $0^{gr},05$.

Les résultats observés furent les suivants : les urines contenaient des traces de bleu dès la 1re demi-heure ; au bout d'une heure et demie elles étaient déjà très fortement teintées et ce maximum de coloration dura 20 heures à peu près. A partir de la 22e heure la coloration commença à décroître pour devenir nulle, même à la recherche par le chloroforme à partir de la 52e heure.

*En somme* nos 2 expérimentations sur des sujets normaux confirment absolument ce qui avait été avancé par MM. Achard et Castaigne : « Chez un sujet sain, le bleu commence à paraître dans l'urine au bout d'une demi-heure ; puis la teinte bleu-verdâtre devient de plus en plus apparente : elle est très nette après 1 heure et atteint son maximum d'intensité vers la 3e ou la 4e heure. Elle reste quelques heures à son apogée et enfin décroît peu à peu pour disparaître dans un délai qui varie selon la quantité de bleu injectée, mais qui d'ordinaire est compris entre 35 et 50 heures.

## DEUXIÈME GROUPE

*Observations d'albuminuriques chez lesquels nous avons recherché l'état de la perméabilité rénale.*

Nous avons observé dans ce groupe 8 malades, et quoique chez tous nous ayons constaté une albuminurie plus ou moins notable, nous n'avons constaté que chez quelques-uns d'entre eux un retard dans la perméabilité rénale.

A) *Albuminuriques dont la perméabilité rénale était normale.*

### Troisième Observation.

Le nommé L... Charles, entré à l'hospice Tenon, dans le service de M. le docteur Achard, le 21 décembre 1896. C'est un tuberculeux arrivé à la dernière période de cachexie. A l'examen des poumons on trouve aux deux sommets des signes cavitaires indéniables et dans tout le reste de l'étendue des deux poumons, de l'infiltration très marquée. Les signes fonctionnels sont en rapport avec ces signes physiques, le malade a une expectoration purée de pois absolument caractéristique et de temps en temps ses crachats sont striés de sang.

Son système gastro-intestinal fonctionne également très mal : il a de l'inappétence, de la toux émétisante après ses repas, et de la diarrhée : la bacillose intestinale est chez lui non douteuse. Son foie, débordant les fausses côtes de deux à trois travers de doigt, est très douloureux.

L'état général du malade est en rapport avec ces lésions

multiples. Très amaigri, il a un teint cachectique et de l'œdème des membres inférieurs, sa température oscille entre 37°,5 le matin et 40°,2 le soir, et pendant les 8 jours qu'il a demeuré dans le service, le taux de son albuminurie a oscillé entre 2 à 3 grammes.

La question se posait donc de savoir si ce malade avait des lésions rénales.

*L'expérimentation par le bleu* donna chez lui les résultats suivants :

La dose employée ayant été de $0^{gr},05$, l'urine fut nettement verte une demi-heure après l'injection, et la coloration maxima atteinte vers la 3e heure se continua jusqu'à la 16e pour décroître ensuite graduellement et disparaître complètement, même au procédé du chloroforme, dès la 43e heure.

Le bleu de méthylène s'étant éliminé dans les délais normaux, la conclusion fut donc que le malade n'avait pas de lésions rénales.

L'autopsie pratiquée le 21 mars 1897, huit jours par conséquent après l'épreuve du bleu, nous a montré les lésions pulmonaires et intestinales dont le diagnostic avait été fait cliniquement. Les reins examinés de très près tant macroscopiquement qu'au microscope, furent reconnus indemmes de toute lésion.

Par conséquent l'épreuve du bleu dans ce cas d'albuminurie chez 1 tuberculeux nous avait permis d'affirmer la non-altération des reins et le fait fut confirmé à l'autopsie.

QUATRIÈME OBSERVATION.

2° L... Nicolas, âgé de 53 ans, exerçant la profession de journalier, entre le 30 mai 1897 dans le service de M. Achard à l'hôpital Tenon; ses antécédents morbides sont peu chargés, ou du moins il ne donne que des renseignements très incomplets sur son état de santé antérieur. Il affirme qu'il n'a jamais eu de maladies graves et que ce n'est que depuis 15 jours qu'il souffre des différents troubles qui l'amènent à l'hôpital. Très essoufflé pour le moindre effort, il ne peut rester couché à cause de sa dyspnée très vive et est obligé de rester assis dans un fauteuil ou sur son lit.

A l'examen du thorax on lui trouve, outre un emphysème très marqué des deux côtés, une pleurésie gauche que l'on ponctionne, ce qui permet de donner issue à un litre et demi d'un liquide hémorrhagique. Soulagé d'abord à la suite de cette première ponction, il redevient très dyspnéique et on constate tous les signes d'un nouvel épanchement à la base droite. Par ponction on retire 1 litre d'un liquide louche où l'on retrouve par l'examen histologique quelques globules rouges et blancs. A la suite de sa ponction, le malade n'est pas soulagé : il reste dyspnéique, et bientôt il présente tous les signes fonctionnels d'infarctus pulmonaire dont l'évolution accroît sa dyspnée; si bien qu'il meurt le 30 juin 1897.

Pendant tout le temps qu'il est resté dans le service de M. Achard, du 30 mai au 30 juin, par conséquent, il a présenté des doses variables mais constantes d'albuminurie. La question

se posait donc de savoir si cette albuminurie était sous l'influence de son état général ou causée par des lésions rénales.

*L'épreuve du bleu* pratiquée 4 fois a donné les *3 premières fois* des résultats absolument comparables.

Dès la 1re heure le bleu colorait très nettement les urines.

La coloration maxima persistait de la 5e à la 20e heure pour décroître ensuite, et au bout de 45 heures on ne retrouvait plus la moindre trace de bleu dans l'urine, même par le procédé du chloroforme. C'est *à la 4e épreuve,* faite seulement 2 jours avant la mort, que l'on constata pour la première fois une différence : Les urines ne deviennent colorées en bleu qu'à la 2e heure, mais dès la 1re heure il y avait nettement du chromogène.

Notre interprétation avait été la suivante : l'albuminurie chez ce malade ne provient pas de lésions rénales, elle est due à l'état général et à l'asystolie causée elle-même par l'état pleuro-pulmonaire. A la 4e épreuve nous supposâmes que des altérations légères des cellules épithéliales venaient de se produire.

L'autopsie confirma absolument notre diagnostic. Le malade avait une aorte dilatée à son origine, mais peu athéromateuse ; un cœur scléreux très dilaté, rempli de caillots. Des infarctus pulmonaires dans les 2 poumons, qui étaient l'un et l'autre très emphysémateux. Mais les reins semblaient absolument sains, et, à l'examen histologique, nous n'avons retrouvé qu'une dégénérescence granulo-graisseuse de l'épithélium des tubuli contarti de date récente, sans doute, et au développement de laquelle nous avons pu assister lors de notre 4e épreuve du bleu.

CINQUIÈME OBSERVATION[1].

L... (Marie), âgée de 64 ans, entre, le 9 juin 1897, salle Maurice Raynaud, à l'hôpital Tenon, dans le service du Dr Achard. Elle signale beaucoup de maladies de cœur dans sa famille, puisqu'elle prétend que son père et sa mère sont morts, l'un à 50, l'autre à 45 ans, d'une hypertrophie du cœur ; que le seul frère qu'elle avait est mort à 32 ans d'une maladie de cœur. Personnellement, elle n'aurait jamais été malade avant l'âge de 47 ans : à cette époque, elle aurait eu de l'œdème des membres inférieurs à la suite d'une grossesse. Cet œdème aurait persisté depuis avec des oscillations, selon que la malade pouvait se reposer, ou bien était obligée de travailler. Il y a cinq mois, elle a eu de nouveau une aggravation de son état (anasarque, dyspnée intense) et fut soignée pour ce fait à Saint-Antoine, dans le service de M. Brissaud, d'où elle est sortie le 1er juin. Elle entre le 9 juin dans le service pour les mêmes symptômes fonctionnels qui l'avaient déjà forcée à s'hospitaliser.

Elle est nettement cardiaque : son cœur, hypertrophié, bat dans le sixième espace intercostal, et, à l'auscultation, on constate une arythmie très marquée et l'on entend un souffle au deuxième temps à la pointe. La particularité intéressante que l'on relève chez cette cardiaque, c'est que ses membres inférieurs sont absolument éléphantiasiques. Les dimensions, prises très exactement, sont les suivantes :

1. Cette observation nous a été communiquée par M. Mascarel, externe du service de M. Achard : nous le prions d'accepter nos remerciements.

DIMENSIONS DES MEMBRES INFÉRIEURS.

Circonférence de la cuisse à 10 centimètres au-dessus de la rotule : droite, 0,63 ; gauche, 0,60.

Circonférence de la jambe au niveau de la jarretière : droite, 0,50 ; gauche, 0,46.

Circonférence de la jambe au niveau du pli de flexion : droite : 0,43 ; gauche, 0,47.

Circonférence de la jambe à 15 centimètres au-dessus du bec de la rotule : droite, 0,51 ; gauche, 0,50.

Circonférence de la jambe à 10 centimètres au-dessus du pli de flexion du pied : droite, 0,42 1/2 ; gauche, 0,43.

Circonférence au niveau du pli de flexion du pied : droite, 0,34 ; gauche, 0,33.

Circonférence du pied passant en étrier sous la plante : droite, 0,33 ; gauche, 0,30.

Circonférence du pied au niveau des têtes métatarsiennes : à droite, 0,29 ; à gauche, 0,27 1/2.

Circonférence du gros orteil : à droite, 0,10 1/2 ; à gauche, 0,09 1/2.

La malade présente dans ses urines des quantités variables d'albumine alternant entre 1 gramme et $0^{gr},25$.

*L'épreuve du bleu* pratiquée chez cette malade en pleine crise d'asystolie donna les résultats suivants : le bleu passa très nettement dans les urines dès la $1^{re}$ heure.

La coloration maxima très intense persista de la $5^{e}$ à la $22^{e}$ heure. Au bout de 52 heures, on ne pouvait plus déceler

la moindre trace de bleu dans l'urine, même par le procédé du chloroforme.

Cette observation suggère une première réflexion, à savoir que l'œdème ne doit pas être considéré comme donnant lieu à une erreur d'interprétation comme l'avaient supposé MM. Hayem et Rendu. Si jamais un sujet avait dû mal absorber le liquide injecté, c'est bien cette femme, dont l'œdème était extrêmement considérable ; or, dès la 1re heure, elle pissait bleu.

D'autre part, ce qui ressort très nettement de ces observations, c'est que malgré l'existence d'albumine dans l'urine, le filtre rénal fonctionnait bien et qu'on pouvait conclure à l'intégrité du parenchyme rénal. Ces résultats ont été, du reste, confirmés dans 2 cas par l'autopsie.

Elles nous montrent enfin que chez 2 catégories de malades, l'albuminurie a encore moins de valeur séméiologique que dans les autres affections ; chez les cardiaques, où l'albuminurie est due très souvent à un trouble de la circulation et non à une lésion du rein ; chez les tuberculeux, où très souvent l'albuminurie est indépendante des lésions rénales, comme l'avait montré déjà M. Lenoir dans sa thèse, mais il n'avait pas indiqué de moyen capable de faire reconnaître ces lésions rénales en l'absence d'albuminurie ou de les rejeter malgré la présence de l'albumine dans l'urine. C'est cette lacune que nous espérons combler avec notre procédé du bleu de méthylène.

B. *Albuminuriques dont la perméabilité rénale était diminuée.*

### Sixième Observation.

Le nommé L..., Lucien, entre à l'hôpital Tenon le 24 juin 1897, dans le service de M. Achard. Il ne présente dans ses antécédents héréditaires ou personnels rien de bien saillant. Notons cependant qu'il exerce la profession de garçon de café et que c'est un alcoolique invétéré. Il entre à l'hôpital pour une angine qui ressemble, à l'examen du pharynx, à de l'angine herpétique. Les phénomènes généraux très intenses dont souffre le malade, sont du reste bien ceux que l'on rencontre dans cette forme clinique d'angines ; il a été pris brusquement, quatre jours avant son entrée à l'hôpital, d'une céphalée intense et de fièvre. Dès la 1re nuit, il a eu un fort délire ressemblant au délire d'action des alcooliques, et ce n'est que le lendemain du jour où il avait ressenti ces phénomènes généraux, qu'il s'est aperçu qu'il avait de la dysphagie et de la douleur spontanée dans la région du pharynx. Tous ces symptômes étaient encore accentués lorsque le malade entra à l'hôpital. De plus, on constatait aux membres inférieurs un exanthème particulier à tendance purpurique qui, le lendemain de l'entrée à l'hôpital, s'était nettement transformé en taches purpuriques. Le soir même de son entrée, le malade avait 40°,6 et toute la nuit il eut un délire d'action si violent, qu'on fut obligé de le camisoler. Un premier bain froid lui fut donné dans la nuit, qui n'abaissa pas beaucoup sa température, et le lendemain

matin, à l'heure de la visite, le malade avait encore 40°,4 et était dans le coma, ne répondant à aucune des excitations extérieures ; un second, puis un troisième bain lui furent donnés dans la journée et on lui fit trois piqûres de caféine. Sous l'influence de la médication, l'état du malade s'améliora beaucoup, et le soir même du 25, sa température était descendue à 38°,8.

Ce même jour, on lui prit aseptiquement du sang dans la veine qui cultiva du staphylocoque et du streptocoque. De même, l'exsudat du pharynx cultiva les mêmes microbes. Les urines furent recueillies aseptiquement et une partie ensemencée sur bouillon montra qu'il y avait également du staphylocoque et du streptocoque dans l'urine ; le reste de l'urine centrifugé montra dans le dépôt des chaînettes absolument caractéristiques.

Le 26 juin, l'état devint encore plus satisfaisant tant au point de vue local, l'herpès guttural n'existant presque plus, qu'au point de vue général : la fièvre étant tombée à 37° et le malade ne se plaignant ni de céphalée ni de troubles d'aucune sorte.

A partir de ce jour, le malade se trouva fort bien : du reste, du sang recueilli aseptiquement et ensemencé le 27 ne donna ni staphylocoques, ni streptocoques. De même, les urines par centrifugation montrèrent à peine quelques chaînettes et, du reste, une partie de ces urines ensemencée sur bouillon et sur gélose ne cultiva pas.

A partir du 28, on ne put même pas par centrifugation retrouver aucun microbe dans l'urine.

L'ÉPREUVE DU BLEU fut faite deux fois chez ce malade : une première fois alors que le malade avait des microbes dans le sang et les éliminait par l'urine sans avoir cependant d'albuminurie ; une seconde fois alors que le malade n'éliminait plus de microbes et avait de la polyurie. La *1re épreuve* donna les résultats suivants : les urines ne devinrent bleues qu'au bout de *4 heures* et encore la quantité de bleu contenu était si faible qu'il fallait la rechercher par le procédé du chloroforme. L'élimination du bleu était donc très nettement retardée et de plus la quantité totale de bleu éliminée fut très peu abondante, car jamais à aucun moment les urines ne furent très nettement teintées en bleu et il fallut toujours user du procédé du chloroforme pour retrouver la matière colorante. A partir de la 22e heure, même par ce procédé, on ne retrouva plus de bleu dans l'urine.

L'élimination du chromogène, au contraire, se fit sans retard à partir de la 1re demi-heure et persista jusqu'à la 35e heure : par la chaleur et l'acide acétique, pendant toute cette période de temps, on retrouvait sur tous les échantillons d'urine une teinte verte très marquée.

La *2e épreuve* faite au moment de la crise urinaire montra que le bleu était éliminé en nature dès la 1re demi-heure ; il y eut un maximum très net de coloration de la 4e à la 15e heure et décoloration complète à la 52e heure.

*En somme,* lors de la 1re épreuve, alors que le malade avait du streptocoque dans le sang et en éliminait par l'urine, il y avait du retard pour le bleu et non pour le chromogène : il nous semble que dans ce cas particulier le rein devait présenter

des troubles fonctionnels du fait de cette élimination microbienne. Le retard du bleu seul avec élimination du chromogène dans les délais normaux semble donc indiquer un trouble fonctionnel ou une lésion peu marquée ; pronostic qui fut confirmé par ce fait que deux jours après, lors de la 2e épreuve, le rein éliminait le bleu d'une façon normale.

### Septième Observation.

Le nommé V... (Stanislas), âgé de 47 ans, est entré le 4 mai 1897 dans le service du docteur Achard à l'hôpital Tenon. Lors de son entrée, il se présentait cliniquement comme un tuberculeux avancé, ayant des excavations aux deux sommets.

De plus, dans ses antécédents, on retrouvait une syphilis bénigne à l'âge de 22 ans. Jamais, jusqu'alors, il n'avait eu aucun symptôme pouvant faire soupçonner de lésions rénales.

*Une première fois sa perméabilité rénale fut explorée le 19 mai :* La coloration bleue est très nette dès la 1re demi-heure, présente un maximum très marqué de la 4e à la 12e heure, puis la coloration décroît et on ne trouve plus aucune trace de bleu, même par le procédé du chloroforme, à partir de la 40e heure.

*Une seconde épreuve du bleu fut faite le 27 mai.* Le malade avait de l'œdème fugace des membres inférieurs et des paupières, mais pas d'albumine dans l'urine. Le bleu ne passa dans l'urine qu'à partir de la 2e heure, ne présenta pas de maximum bien marqué et la coloration disparut même au chloroforme à partir de la 30e heure. Le chromogène, au con-

traire, passa très nettement dans l'urine dès la 1re demi-heure et persista jusqu'à la 35e heure. Il y avait donc retard pour le bleu seul et par conséquent nous pensâmes à l'existence de lésions rénales peu accentuées.

*Une troisième épreuve par le bleu fut faite le 4 juin* : Le malade avait de l'albumine dans l'urine, des cylindres et des globules rouges. Les lésions auraient dû, par conséquent, augmenter d'intensité et l'épreuve du bleu permit de constater qu'il y avait un retard pour le chromogène qui n'apparaissait qu'à la 2e heure et pour le bleu qui n'apparaissait qu'à la 3e.

Cette observation nous semble très probante au point de vue de la valeur séméiologique du chromogène : Elle établit bien que lorsqu'il y a retard pour le bleu seul et non pour le chromogène (2e épreuve) les lésions sont peu marquées; lorsqu'il y a au contraire retard pour le bleu et pour le chromogène (3e épreuve), il s'agit probablement de lésions beaucoup plus marquées.

### Huitième Observation.

B... (Victor), âgé de 31 ans, ciseleur, entre le 15 juin 1897 dans le service de M. Achard, à l'hôpital Tenon, pour une fatigue générale et de l'œdème très marqué des membres inférieurs. Dans ses antécédents on ne retrouve comme particularité intéressante qu'une maladie infectieuse mal caractérisée, accompagnée de taches purpuriques aux membres inférieurs, que le malade aurait eu à l'âge de 13 ans. A 16 ans, il aurait commencé à tousser, et depuis il a des bronchites à

répétition et des hémoptysies chaque hiver. Il s'est amaigri beaucoup depuis cette époque et il est très incommodé par ses sueurs nocturnes très abondantes. Il y a 5 ans seulement que le malade s'est aperçu pour la première fois qu'il avait de temps en temps de l'œdème des membres inférieurs ; à la suite d'une grande fatigue, cet œdème gagna la face et bientôt se généralisa à tout le corps. Le médecin qui le soignait à cette époque lui dit qu'il avait de l'albumine dans les urines. Il se soumit au régime lacté qui l'améliora beaucoup et depuis cette époque il n'aurait plus eu d'œdème jusqu'à ces derniers jours, et c'est en raison de ce symptôme qu'il entre à l'hôpital. L'état actuel du malade présente donc 2 catégories de lésions à examiner : les lésions tuberculeuses et les lésions rénales.

Au point de vue de sa tuberculose, le malade présente une infiltration très marquée des deux sommets du poumon avec en plus une petite excavation au sommet gauche. Au point de vue de ses reins, le malade a une polyurie très nette variant entre 2 à 3 litres et il présente une albuminurie assez marquée (2 à 3 gr. d'albumine par litre). En revanche, les petits signes du brightisme sont peu accentués, et à part l'œdème très marqué des membres inférieurs, la polyurie et la pollakiurie, on ne retrouve nettement aucun des petits signes. La question se posait donc de savoir si oui ou non l'on a affaire chez ce malade *à une albuminurie d'origine rénale*. *L'épreuve du bleu* nous a donné les résultats suivants :

Le bleu n'a pu être constaté dans l'urine (même par le procédé du chloroforme) avant la 4e heure. Il ne présentait pas de teinte très marquée et, à partir de la 22e heure, on ne

pouvait plus en trouver. Le chromogène, au contraire, passait dès la 1re demi-heure et ne disparaissait qu'à la 36e heure.

*En somme*, dans ce cas particulier, éclairés par les résultats que nous avons obtenus dans les autres cas, nous supposons qu'il s'agit de lésions rénales peu accentuées, ce que confirme l'absence des petits signes du brightisme et ce que confirme également l'évolution de la maladie, le malade s'étant très amélioré sous la simple influence du repos et du régime lacté.

### NEUVIÈME OBSERVATION.

Le nommé D... (Gabriel), âgé de 35 ans, entre le 16 septembre 1896 dans le service de M. Achard, à l'hôpital Tenon. Les antécédents pathologiques sont assez chargés ; fièvre typhoïde à l'âge de 10 ans, rhumatisme articulaire aigu pour la première fois à 11 ans ; à 12 ans, pour la seconde fois ; à 22 ans, enfin, nouvelle attaque, plus violente que les autres. Syphilis à 25 ans ; à l'âge de 32 ans, il a des douleurs localisées aux articulations sterno-claviculaires, et, depuis ce temps-là, a des exostoses très marquées de ses deux clavicules. A l'âge de 34 ans, au mois de mars 1896, il a une pleurésie séro-fibrineuse que l'on ponctionne deux fois et dont on retire 3 litres de liquide. Depuis cette époque, le malade s'est amaigri, il tousse peu et a très peu de signes de bacillose. Il semble, cependant, qu'il ait tout au moins des signes de probabilité tuberculeuse suffisants pour faire penser à l'origine bacillaire de sa pleurésie. On aurait constaté une 1re fois de l'albumine

dans l'urine du malade au mois de mars 1896, mais nous n'en avons jamais constaté jusqu'au 25 juin 1897. Ce jour-là, le malade se plaint d'une fatigue plus marquée et il a de l'œdème des membres inférieurs : son urine contient alors 2 grammes d'albumine par litre, ce qui représente une forte dose d'albumine, parce que le malade pisse 4 ou 5 litres par 24 heures.

*La 1re épreuve du bleu* faite ce jour-là donne les résultats suivants : Dès la 1re demi-heure, l'urine est très fortement teintée en bleu très intense, et le maximum persiste jusqu'à la 12e heure, pour décroître ensuite, si bien qu'à la 35e heure on ne retrouve pas la moindre trace de matière colorante dans l'urine.

*Une 2e épreuve du bleu* fut faite 4 jours après et donna des résultats un peu différents. Il n'y avait pas de retard pour le chromogène, qui apparut dès la 1re demi-heure et disparut à la 40e heure. Il y avait, au contraire, un retard marqué pour le bleu, qui ne passa qu'au bout de 2 heures 1/2, teinta à peine les urines, si bien qu'on était obligé, pour le déceler, de se servir du procédé par le chloroforme, et enfin disparut complètement dès la 22e heure.

*Comment interpréter ces deux résultats?* La 2e épreuve nous semble très nette : elle indique qu'il y a des troubles peu marqués de la perméabilité rénale, des lésions peu intenses, par conséquent.

Quant à la 1re, où nous avions constaté un passage très rapide du bleu, comment faut-il l'interpréter? S'agit-il d'un cas analogue à ceux qu'a signalés M. Bard, et cette rapidité de l'élimination est-elle due à une néphrite éphithéliale? Nous

inclinerions plutôt à penser que, lors de notre 1^re^ épreuve, le rein était sain, tandis que, lors de notre 2^e^, il était légèrement altéré, ce qui expliqua ainsi les résultats obtenus. Peut-être, sous l'influence du traitement, les lésions rénales s'amélioreront, et alors nous verrons réapparaître la perméabilité normale ; peut-être assisterons-nous à l'évolution progressive des lésions, et alors nous verrions, comme dans notre 7^e^ observation, le retard s'établir pour le chromogène et pour le bleu.

## Dixième Observation.

Le nommé D..... Victor, âgé de 45 ans, entre à l'hôpital Tenon, dans le service de M. Achard, le 3 juin 1897. Il est atteint d'une congestion pulmonaire aux deux bases et présente 1 gr, 1/2 d'albumine par litre d'urine. La femme, interrogée sur les antécédents de son mari, nous déclare qu'il avait toujours été bien portant : que depuis leur mariage, remontant déjà à 22 ans, il n'avait jamais été obligé de s'aliter. A peine avait-il de temps en temps des troubles gastriques attribués à son éthylisme. De plus, nous ne lui trouvons aucun des signes cliniques du brightisme : pas de céphalée, pas d'artères dures et partant pas de troubles de la circulation périphérique, ni doigt mort, ni crampes, ni cryesthésie, pas de bruit de galop. L'albuminurie pouvait être interprétée dans le sens d'albuminurie fébrile, développée depuis sa congestion pulmonaire. Le malade a des râles fins aux deux bases, une dyspnée intense, et il meurt le 4 juin par suite de l'aggravation de sa dyspnée

sans avoir présenté aucun signe clinique pouvant mettre sur la voie du diagnostic d'urémie.

*L'épreuve du bleu* avait été faite 5 heures avant la mort et l'on avait pu constater que le bleu n'avait passé dans les urines qu'à la 5ᵉ heure, tandis que le chromogène pouvait y être décelé dès la quatrième.

On devait donc conclure d'après cette épreuve à des lésions très marquées du rein, malgré l'absence des signes cliniques qui font reconnaître ordinairement les néphrites.

L'autopsie a prouvé que les résultats donnés par l'épreuve du bleu étaient très exacts, car outre la congestion pulmonaire qu'on trouva à la base des deux poumons, on constata que les deux reins étaient très petits, pesant chacun 60 grammes. A la coupe ils résistaient au couteau et on put voir que la substance corticale n'existait pour ainsi dire plus, tandis que le tissu adipeux du hile s'était hypertrophié. L'examen histologique de ces reins montra les lésions classiques de la néphrite interstitielle.

*Dans ce cas donc,* il s'agit d'une néphrite interstitielle qu'aucun des signes cliniques ordinaires n'aurait pu faire diagnostiquer et que nous sommes arrivé à reconnaître par l'épreuve du bleu.

Une autre considération découle de cette observation, c'est que dans les cas de lésions anciennes et très étendues du rein, il y a du retard à la fois pour le bleu et pour le chromogène.

Onzième Observation.

W... (Jacques), âgé de 48 ans, entre à l'hôpital Tenon le 28 avril 1897, dans le service du Dr Achard, pour des douleurs très vives qu'il ressent dans la jambe droite. L'examen du malade fait facilement reconnaître qu'il s'agit d'un début de gangrène du membre inférieur, et par élimination des autres causes on arrive au diagnostic d'oblitération de la fémorale par un caillot parti du cœur. Donc on formule ainsi le diagnostic : endocardite ancienne, thrombose cardiaque et caillot parti du cœur et allant oblitérer l'artère fémorale.

Il n'y a pas d'albumine dans l'urine et, ni dans les symptômes actuels du malade, ni dans ses antécédents, rien ne peut faire supposer l'existence de lésions rénales.

L'*épreuve du bleu* montra au contraire que ces lésions devaient exister. Le bleu n'apparut dans les urines, même par le procédé du chloroforme, qu'au bout de 2 heures 1/2, tandis que le chromogène fut décelable au bout de 2 heures. La coloration bleue ne fut jamais très intense, mais persista pendant 78 heures, sans avoir jamais présenté de maximum bien net. La conclusion de notre épreuve fut qu'il devait y avoir des lésions rénales très marquées.

L'autopsie nous donna raison : on trouva, outre une thrombose cardiaque et une oblitération de l'artère fémorale gauche, des lésions très marquées des deux reins qui étaient très diminués de volume et de poids (190 gr. à eux deux) et qui à la coupe présentaient de très nombreux kystes et une diminution très

marquée dans l'épaisseur de la substance corticale. L'examen histologique montra des lésions très anciennes des glomérules et du tissu conjonctif.

*Ce que cette observation présente d'intéressant,* c'est que si l'on n'avait pas eu l'épreuve du bleu, on ne serait certainement pas arrivé au diagnostic de néphrite interstitielle, qui était si peu nette cliniquement que nous nous étions demandé avant l'autopsie s'il ne s'agissait pas d'un cas où la méthode allait être mise en défaut. De plus, cette observation jointe à la précédente montre que dans les néphrites anciennes, il y a du retard et pour le chromogène et pour le bleu. Elle confirme de plus ce fait qui avait été signalé déjà par MM. Achard et Castaigne, que dans les néphrites chroniques non seulement le moment de l'apparition du bleu dans l'urine pouvait être retardé, mais que de plus le temps de l'élimination pouvait être augmenté.

## TROISIÈME GROUPE

### *Albuminuries obstétricales.*

Nous rangerons dans ce groupe 2 observations : l'une, provenant d'une femme enceinte de six mois et chez qui, malgré son albuminurie, nous avons diagnostiqué une perméabilité rénale normale et pour laquelle nous avons porté un pronostic favorable. L'autre qui, ancienne éclamptique, avait, encore 2 ans après sa grossesse et son éclampsie, une perméabilité rénale défectueuse.

DOUZIÈME OBSERVATION.

T... (Maria), âgée de 25 ans, entre dans le service du docteur Achard le 12 juin 1897, pour des accidents survenus dans le cours de sa grossesse, la première qu'elle ait eu. Dans ses antécédents on relève une fièvre muqueuse à l'âge de 8 ans, et depuis des amygdalites à répétition, mais jamais, au dire de la malade, on n'aurait constaté d'albumine dans ses urines.

Les accidents pour lesquels elle entre à l'hôpital ressemblent beaucoup aux symptômes de la grippe; elle a été prise brusquement de céphalée, de maux de reins et de fièvre; mais ce qu'elle a de particulier, c'est la présence de 1 gramme d'albumine par litre d'urine lors de son entrée à l'hôpital. Cette présence de l'albumine jointe à l'état de grossesse avait dû faire porter un grave pronostic; avant de se prononcer on rechercha l'état de la perméabilité rénale.

*Épreuve du bleu.* — Dès la 1re demi-heure les urines contenaient du bleu décelable par le chloroforme, au bout d'une heure la coloration était nette à l'œil et le maximum apparut à la 6e heure pour durer jusqu'à la 20e. La décoloration se fit graduellement : à la 52e heure on ne trouvait plus la moindre trace de bleu, même par le procédé du chloroforme.

Le bleu s'étant éliminé comme chez les sujets normaux, on en conclut que le rein fonctionnait bien et on porta un pronostic bénin. La malade, malgré son albuminurie, ne fut pas mise au lait et continua à se nourrir du régime ordinaire, et

non seulement elle n'eut pas de crise d'éclampsie, mais encore on vit disparaître graduellement son albuminurie.

### Treizième Observation.

Il s'agit d'une femme de 33 ans, la nommée Berthe C., qui, comme tout antécédent morbide, a eu une grossesse compliquée d'éclampsie en 1894. Elle entre dans le service de M. Achard pour de l'œdème des membres inférieurs et une fatigue générale qu'elle attribue à l'excès de travail qu'elle fut obligée de faire ces derniers temps. L'examen de son urine fait le jour de son entrée montra la présence de 14 grammes d'albumine par litre, qui les jours suivants tombe à 10, puis à 5 et 2 grammes, mais ne disparut jamais complètement.

*L'épreuve du bleu* montra que l'urine n'est pas bleue avant 2 heures 1/2. Jamais l'urine ne prit une coloration très foncée, mais en revanche on retrouvait des traces de bleu dans l'urine par le procédé du chloroforme, 112 heures après l'injection.

Ces deux cas nous ont paru à rapprocher au point de vue des albuminuries de la grossesse : dans un cas, en effet, nous voyons une ancienne éclamptique avoir de l'imperméabilité rénale, tandis qu'une femme grosse, quoique albuminurique, présente une perméabilité rénale et s'améliore par le simple repos malgré que rien n'ait été changé dans son élimination.

On ne peut généraliser au sujet de 2 cas, mais il nous semble que, dans le cours de la grossesse, au point de vue du pronostic vis-à-vis de l'éclampsie, la recherche de la per-

méabilité rénale deviendra aussi indispensable et encore plus précieuse que l'albuminurie.

## QUATRIÈME GROUPE

### *Albuminuries chirurgicales.*

Nous avons pu recueillir 3 observations d'urinaires que nous rapportons dans le but de montrer les services que peut rendre dans le diagnostic des néphrites ascendantes le procédé de MM. Achard et Castaigne.

### Quatorzième Observation.

G... (Étienne) entre dans le service du Dr Achard pour une cystite tuberculeuse très douloureuse, mais sans qu'il y ait d'infection secondaire, sans que l'examen des urines au point de vue microbien permette d'y retrouver autre chose que le bacille de Koch. Le malade souffrant beaucoup plus depuis quelque temps dans la région lombaire, la question se posait de savoir s'il n'existait pas une néphrite ascendante, et cliniquement on ne pouvait que faire des suppositions pour ou contre le diagnostic.

*L'épreuve du bleu* montre que le bleu passait dans l'urine dès la 1re demi-heure, que le maximum de coloration durait de la 6e à la 18e heure et qu'enfin, à partir de la 60e heure toute trace de bleu avait disparu de l'urine.

Cette épreuve permit donc d'affirmer que les reins étaient

sains et l'évolution de la maladie montra la véracité de cette conclusion, car le malade, sous l'influence d'un traitement purement vésical, s'améliora sensiblement et put sortir très bien, partant le 25 juin pour Vincennes.

### Quinzième Observation.

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, le nommé C... (Henri), qui fut soigné dans le service de M. Achard, pour une paraplégie due à un mal de Pott dorso-lombaire venant se greffer sur une ancienne hémiplégie spasmodique infantile. En même temps que sa paraplégie brusque, le malade avait eu d'abord de la rétention d'urine puis de l'incontinence, mais à sa période de rétention on avait été obligé de le cathétériser et sa vessie était très nettement infectée.

La question se posait de savoir si l'infection avait gagné les reins, et cliniquement rien ne pouvait donner d'indication.

*L'épreuve du bleu* donna les résultats suivants : le bleu n'apparut qu'à la 4^e^ heure et le chromogène à la 2^e^. Jamais les urines ne furent nettement colorées et l'on fut obligé toujours de rechercher le bleu par le procédé du chloroforme ; au bout de 24 heures on n'en retrouvait même plus de traces.

Le diagnostic porté fut donc celui de néphrite ascendante et l'autopsie vint confirmer absolument le diagnostic, en montrant que les deux reins macroscopiquement et histologiquement présentaient les lésions les plus nettes de la néphrite ascendante.

### Seizième Observation.

Le nommé C... (Henri), est soigné dans le service de M. Bazy, à l'hôpital Tenon, pour un rétrécissement de l'urèthre et un abcès de la prostate; on s'aperçoit bientôt que le rein gauche est nettement perceptible à la palpation et on porte le diagnostic de pyo-néphrose et la néphrotomie est pratiquée le 14 mai. *Le 17 mai on fait l'épreuve du bleu* pour savoir si le rein droit est également atteint : les urines ne sont pas colorées en bleu avant la 12e heure, mais dès la 4e il y a du chromogène. La coloration bleue n'est marquée à aucun moment, et pour la déceler on est toujours obligé de se servir du procédé du chloroforme. A partir de la 36e heure on ne peut plus déceler ni bleu, ni chromogène, on porte donc le diagnostic de néphrite du rein droit. L'évolution de la maladie confirme le diagnostic qu'avait permis de porter l'expérimentation par le bleu; les symptômes ne firent que s'accroître et le malade mourut le 11 juin.

L'autopsie montra une double pyo-néphrose, aussi marquée du côté non opéré que du côté néphrotomisé.

D'après ces 3 exemples on conçoit tous les services qu'est appelé à rendre dans la chirurgie des voies urinaires le procédé du bleu de méthylène, et notre Maître M. Bazy, qui a bien voulu nous communiquer notre dernière observation, nous a montré, en outre, de nombreux malades chez lesquels l'expérimentation par le bleu avait confirmé le diagnostic porté par les moyens cliniques usuels.

*Tableau résumant l'élimination du bleu et du chromogène dans nos observations inédites.*

| | ÉLIMINATION du CHROMOGÈNE par l'urine. | ÉLIMINATION DU BLEU. | MAXIMUM de COLORATION. | DISPARITION COMPLÈTE du bleu. | DISPARITION COMPLÈTE du chromogène. |
|---|---|---|---|---|---|
| Sujet normal. Obs. n° 1. | 1/2 heure. | 1/2 heure. | 2e à 13e heure. | 42e heure. | |
| Sujet normal. Obs. n° 2. | 1/2 heure. | 1/2 heure. | 2 à 22 heures. | 52e heure. | |
| Albuminurie chez un tuberculeux. | | 1/2 heure. | 3 à 16 heures. | 43e heure. | |
| Cardio-artériel albuminurique. Obs. n° 4. | | 1 heure. | 5e à 20e heure. | 45e heure. | |
| Cardiaque albuminurique. Obs. n° 5. | | 1 heure. | 5e à 22e heure. | 52e heure. | |
| Grossesse avec albuminurie. Obs. n° 12. | | 1/2 heure. | 6e à 20 heure. | 52e heure. | |
| Cystite tuberculeuse. Obs. n° 14. | | 1/2 heure. | 6 à 18 heures. | 60e heure. | |
| Angine à streptocoque. Obs. n° 6. | 1re 1/2 heure. | 4 heures. | Nul. | 22e heure. | 35e heure. |
| | 2e | 1/2 heure. | 4e à 15e heure. | 52e heure. | |
| Néphrite aïgue chez un tuberculeux. Obs. n° 7. | 1/2 heure. | 1/2 heure. | 4e à 12e heure. | 40e heure. | |
| | 1/2 heure. | 2e heure. | Nul. | 30e heure. | 35e heure. |
| | 2e heure. | 3e heure. | Nul. | 20e heure. | 40e heure. |
| Albuminurie chez un tuberculeux. Obs. n° 8. | 1/2 heure. | 4e heure. | Nul. | 22e heure. | 36e heure. |
| Albuminurie chez un syphilitique Obs. n° 9. | | 1/2 heure. | 1 à 12 h. | 35e heure. | |
| | 1/2 heure. | 2 heures 1/2. | Nul. | 22e heure. | 30e heure. |
| Néphrite interstitielle. Obs. n° 10. | 4e heure. | 5e heure. | | | |

| | ÉLIMINATION du CHROMOGÈNE par l'urine. | ÉLIMINATION DU BLEU. | MAXIMUM de COLORATION. | DISPARITION COMPLÈTE du bleu. | DISPARITION COMPLÈTE du chromogène. |
|---|---|---|---|---|---|
| Néphrite interstitielle. Obs nº 11. | 4 heures. | 2 heures 1/2. | Nul. | 28e heure. | |
| Néphrite chez une ancienne éclamptique. Obs. nº 3. | | 2 heures 1/2. | Nul. | 112e heure. | |
| Néphrite ascendante Obs. nº 15. | 2e heure. | 1e heure. | Nul. | 24e heure. | |
| Néphrite ascendante Obs. nº 16. | 4e heure. | 12e heure. | Nul. | 36e heure. | 40e heure. |

Il ressort de ces différentes observations que chez les sujets normaux (Obs. 1, 2, 3, 4, 5, 12, 14) le bleu apparaît dans les urines de la 1re demi-heure à la 1re heure, qu'il présente un maximum d'élimination en moyenne de la 2e à la 20e heure et qu'il disparaît complètement de la 40e à la 60e heure.

Chez les sujets dont les reins sont peu altérés ou présentent seulement une altération fonctionnelle il y a du retard seulement pour l'élimination du bleu, et pas pour le chromogène, qui passe dès la 1re demi-heure ou la 1re heure, tandis que le bleu passe de la 2e à la 5e heure (Obs. 6, 7, 8, 9).

Chez les sujets dont les reins sont très altérés (Obs. 10, 11, 13, 15, 16), il y a retard à la fois pour le bleu et pour le chromogène ; mais, de plus, le temps de l'élimination peut être augmenté, et, dans notre Observation nº 13 notamment, le bleu a mis 112 heures pour s'éliminer entièrement.

# CHAPITRE IV

## Interprétation des résultats obtenus en clinique par la recherche de la perméabilité rénale.

L'interprétation des résultats obtenus après l'injection du bleu mérite d'être discutée. Il nous faudra étudier successivement :

Ce que signifie le retard du bleu ;

Ce que signifie le chromogène;

Si d'autres substances ne pourraient pas avantageusement remplacer le bleu de méthylène;

La valeur de la méthode du bleu comparée à celle des autres signes.

### I. — Interprétation des résultats obtenus après injection du bleu.

A. *Le retard du bleu indique-t-il seulement le défaut de perméabilité rénale?* A la suite de la première communication de MM. Achard et Castaigne, on s'était demandé si la différence d'absorption par le tissu cellulaire, notamment chez les malades très œdématiés, ne pouvait pas fausser les résultats. Les auteurs

s'étaient du reste posé à eux-mêmes cette objection et dès leur premier mémoire ils disaient : « S'il y a un retard dans l'apparition de la matière colorante dans l'urine, c'est exclusivement à un trouble de l'élimination qu'il doit être imputé. L'expérience suivante le démontre bien : chez un individu dont les reins sont malades et dont l'urine élimine tardivement le bleu, on injecte sous la peau de l'iodure de potassium, substance qui s'élimine par plusieurs émonctoires ; or, en examinant l'urine on constate que le passage de l'iodure subit un retard parallèle à celui du bleu ; mais en examinant la salive, on reconnaît que l'iodure y apparaît aussi vite que chez un sujet normal. L'absorption s'est donc faite dans des conditions parfaitement régulières, et c'est seulement l'élimination rénale qui est ici défectueuse. »

M. Rendu et M. Hayem ayant formulé la même objection à la Société médicale des hôpitaux, MM. Achard et Castaigne ont cherché à leur répondre d'une façon encore plus précise dans leur seconde communication : « Au cours de ces nouvelles recherches, nous avons eu l'occasion d'étudier quelques faits relatifs à l'absorption du bleu de méthylène. Chez une cardiaque présentant de l'anasarque et un œdème éléphantiasique considérable des membres inférieurs, le bleu passait dans l'urine sans aucun retard, ce qui démontre bien que l'œdème, comme nous croyions pouvoir le dire en réponse aux questions posées par MM. Rendu et Hayem, ne paraît pas apporter un obstacle sérieux à l'absorption de la matière colorante. Chez un malade entré à l'hôpital avec des signes évidents de néphrite (œdème, albuminurie), et mort 5 heures après l'injection, alors qu'il

n'avait encore éliminé aucune trace de bleu, nous avons pu observer à l'autopsie qu'il restait seulement, au niveau de la piqûre, une teinte bleue peu étendue dans le tissu cellulaire sous-cutané, mais que le muscle sous-jacent, dans lequel avait été faite la plus grande partie de l'injection, n'était nullement teinté ; il était évident que le bleu avait été absorbé en presque totalité et qu'on ne pouvait incriminer une absorption défectueuse. D'autre part, chez un malade de M. Schwartz, dont l'observation nous a été obligeamment communiquée par M. Imbert, son interne, il s'agissait d'un cas d'hydronéphrose ancienne : l'uretère du côté de cette hydronéphrose fut cathétérisé, de telle sorte que l'urine de chaque rein pouvait être recueillie séparément, l'épreuve du bleu de méthylène permit de constater une très grande différence dans la perméabilité des deux reins : du côté malade, le bleu ne passa pas dans l'urine ; du côté considéré comme sain, il apparut avec un léger retard (1 heure 1/2). Le contraste que présentait l'élimination par les deux reins montre d'une façon bien manifeste que l'absorption n'était pour rien non plus dans le défaut d'apparition du bleu dans l'urine.

« Pour vérifier l'état de l'absorption, nous avions proposé, dans notre mémoire précédent, d'injecter une solution d'iodure de potassium et d'étudier comparativement l'élimination de cette substance par la salive et par l'urine. Depuis, nous avons expérimenté le chlorate de soude qui s'élimine également par la salive et l'urine, et qui présente l'avantage important de ne point provoquer de douleur ni d'irritation locale. Injecté à la dose de 20 centigrammes, ce sel a passé dans l'urine au bout

de dix minutes chez deux sujets éliminant normalement le bleu, et il s'est montré dans la salive, à peu près dans le même temps, au bout de douze minutes chez l'un et de dix minutes chez l'autre. Au contraire, dans trois cas où le bleu passait dans l'urine avec un retard plus ou moins grand, le chlorate a été éliminé chez le premier malade après douze minutes par la salive et quinze minutes par l'urine ; chez le second, après douze minutes par la salive et vingt-deux minutes par l'urine ; enfin, chez le troisième, après quatorze minutes par la salive et trente-deux minutes par l'urine. Ce sont là des résultats conformes à ceux que nous avons obtenus avec l'iodure de potassium et qui apportent également une confirmation à la valeur de l'épreuve du bleu. »

Nous avons eu l'occasion, dans notre Observation n° 5, d'opérer sur une cardiaque très œdématiée qui n'avait pas de retard, nouvelle preuve que le retard de l'apparition dans l'urine n'est pas causé par l'absorption cutanée plus ou moins longue ; c'est donc le rein qui seul intervient pour produire ce retard et il va nous falloir étudier la valeur de ce retard dans les différents cas cliniques qui peuvent se présenter.

B. *Valeur du retard du bleu dans les néphrites médicales.*

1° *Dans les maladies aiguës.* — Lorsque les troubles de la perméabilité rénale surviennent au milieu de phénomènes aigus, le retard peut indiquer soit un simple trouble fonctionnel, soit une néphrite. En pratiquant l'épreuve du bleu en effet, nous interrogeons, non pas l'état anatomique, mais la valeur physiologique des éléments rénaux. Aussi, ne faudrait-

il pas croire que le résultat brut fourni par cette épreuve indique à coup sûr et sans autre information l'existence ou l'absence d'une lésion matérielle du rein.

La seule réponse valable qu'on puisse demander à cette épreuve, c'est d'indiquer si le rein est doué ou non d'une perméabilité normale, si la dépuration urinaire se fait ou non dans des conditions régulières, et cela est tout différent, car une lésion rénale fort limitée peut ne pas modifier sérieusement le fonctionnement de l'organe, et réciproquement la perméabilité peut être altérée d'une façon passagère, sans lésion, ou du moins sans lésion définitive. Il importe, par conséquent, au cours d'un état aigu de ne pas s'en tenir à un seul essai et de renouveler l'expérience.

Du reste, on pourra être ainsi fixé sur l'évolution du trouble fonctionnel ou de la lésion rénale; c'est ainsi que M. Lemoine a pu surveiller l'évolution de néphrites à la suite de la scarlatine; c'est ainsi que MM. Achard et Castaigne ont pu suivre les progrès d'une néphrite chez un tuberculeux et la variation inverse chez plusieurs sujets chez qui le retard de l'élimination du bleu constaté une première fois, disparut à la deuxième épreuve. De même dans notre Observation n° 6, nous avons constaté chez notre malade, au moment où il éliminait des streptocoques par l'urine, un retard considérable dans l'apparition du bleu. Ce retard signifiait donc qu'il y avait un trouble marqué dans les fonctions des reins; mais nous nous sommes bien gardé de l'interpréter dans le sens de lésion définitive. Du reste, l'évolution nous a montré dans la suite que le malade éliminait très bien son bleu au moment où il a eu une crise polyurique.

2° *Dans les maladies chroniques.* — Lorsque le retard s'observe chez un sujet atteint de troubles chroniques, mais se trouvant dans son état de santé habituelle, sans aucun incident aigu, il y a tout lieu de croire à l'existence d'une néphrite. Nos Observations n$^{os}$ 10 et 11 prouvent absolument ces conclusions qui, du reste, avaient été portées à la suite des 25 cas de néphrites chroniques observés par MM. Achard et Castaigne.

3° *La question posée par M. Bard* de savoir si dans les néphrites épithéliales la perméabilité au lieu d'être diminuée n'est pas augmentée, n'a pas encore reçu de solution définitive, car on n'a pas encore d'observations avec autopsie. Il existe, en effet, une observation clinique de M. Bard, une autre de M. Lemoine; nous les avons relatées toutes les deux. MM. Achard et Castaigne dans leur deuxième communication citent le cas d'un tuberculeux dont l'urine renfermait du bleu dès la première demi-heure et cessait d'en présenter de la 25$^{e}$ à la 30$^{e}$ heure, et chez lequel ils ont vu se développer de l'albuminurie (0$^{gr}$, 75) et de l'œdème.

De même dans nos propres observations nous relevons un cas analogue chez le syphilitique de l'Observation n° 9. Mais nous le répétons, ces faits purement cliniques ne peuvent nous fixer d'une façon définitive, et il faut attendre les vérifications avant de pouvoir être affirmatifs.

D'ailleurs, cette théorie, si elle est vraie, ne fait que confirmer l'importance de l'épreuve du bleu, au lieu de l'infirmer : « Elle prouve, dit le professeur Bard, que ce procédé est encore plus précieux que ne l'ont d'abord pensé ses auteurs, puisqu'il peut contribuer non seulement à faire apprécier le

degré des lésions rénales, mais encore à permettre de préciser leur modalité, et à révéler la nature des troubles généraux qu'elles engendrent. »

C. *La question des albuminuries de la grossesse* serait intéressante à reprendre au point de vue de la perméabilité rénale.

Malheureusement, les cas que nous avons eus à notre disposition sont trop rares pour pouvoir tirer des conclusions absolues. La seule malade que nous ayons pu examiner à ce point de vue est la même dont MM. Achard et Castaigne avaient parlé dans leur mémoire; c'est son histoire qui est rapportée dans notre Observation n° 12. Dans ce cas particulier l'épreuve du bleu nous a fait conclure, malgré l'albuminurie, à l'existence de troubles passagers et la malade, malgré une nourriture abondante, a vu diminuer et bientôt cesser son albuminurie, et elle est actuellement au huitième mois de sa grossesse dont le cours est absolument normal, et nous sommes persuadé qu'aucun accident n'est à redouter.

Nous ne saurions tirer des conclusions générales à l'occasion d'un cas unique, mais en raison des résultats positifs fournis dans tous les cas de lésions rénales que nous avons étudiées, il nous semble qu'il serait intéressant de chercher de parti-pris chez toutes les femmes enceintes l'épreuve du bleu, comme on le fait pour l'albuminurie. On aurait ainsi un supplément d'enquête d'autant moins négligeable que, comme nous l'avons dit dans la première partie de notre thèse, l'albuminurie peut manquer chez des femmes qui deviendront éclamptiques

quelques jours après. Or nous sommes persuadé que ces femmes qui n'ont pas d'albumine pisseraient leur bleu avec un retard marqué si on faisait chez elle l'expérimentation par le bleu. De même nous sommes persuadé que chez les femmes enceintes qui ont de l'albumine, et n'auront pas d'éclampsie, l'épreuve du bleu montrerait une perméabilité normale. Notre observation est un exemple venant à l'appui de cette deuxième hypothèse.

Mais, nous le répétons, un seul cas ne peut pas suffire à établir une théorie et si nous concluons à l'utilité de la recherche de la perméabilité rénale, c'est moins à cause de cette unique observation qu'en raison des résultats toujours concordants que nous avons obtenus dans tous les cas où la perméabilité rénale était entravée, soit d'une façon passagère, soit d'une façon permanente.

Enfin, notre méthode d'exploration de la perméabilité rénale permettrait, nous semble-t-il, de juger la question de la pathogénie de l'éclampsie et de savoir si dans tous les cas elle est d'origine rénale.

D. *Le diagnostic des néphrites chez les urinaires* nous semble devoir être facilité par le procédé que nous préconisons. Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'inanité de la recherche de l'albuminurie dans ces cas particuliers. Le pus qui existe dans les cas de cystite, peut présenter des aspects et des caractères particuliers quand l'infection devient ascendante, mais en réalité nous ne possédons aucun moyen sûr de diagnostic des néphrites ascendantes. La recherche systématique de la perméabilité

rénale dans tous les cas d'infection de la vessie pourra, dans de nombreux cas, éclairer le diagnostic. Dans les trois Observations que nous rapportons notamment, nous voyons les services qu'a pu rendre ce procédé de recherche de la perméabilité rénale. Dans un cas, il s'agissait d'un pottique ayant de l'infection vésicale depuis quelques mois : rien ne pouvait faire soupçonner l'existence d'une néphrite qui fut affirmée par l'épreuve du bleu et démontrée par l'examen anatomique. En revanche, chez un malade du service de M. Achard, entré avec des phénomènes très intenses d'infection urinaire, la question se posait de savoir si la vessie seule, ou le rein et la vessie étaient cause des accidents; aucun signe clinique ne permettait de se décider. L'épreuve du bleu faite à plusieurs reprises montra au contraire que les reins devaient être sains, ce que confirma l'évolution clinique, le malade ayant été très amélioré par le repos.

Dans notre troisième Observation enfin, il s'agit d'un malade du service de M. Bazy, qui avait eu une néphrectomie à droite pour pyo-néphrose? Les probabilités cliniques étaient en faveur d'une altération de l'autre rein ; l'épreuve du bleu affirma cette lésion et l'autopsie prouva que l'épreuve du bleu avait donné des renseignements exacts.

Ajoutons, que la méthode de recherche de la perméabilité rénale pourra donner encore d'autres renseignements aux chirurgiens des voies urinaires ; dans de nombreux cas ils se posent la question de savoir quel est le rein malade, ou encore si les deux reins sont altérés. Cette question est très importante à résoudre avant l'opération ; M. Tuffier y insiste

beaucoup dans son remarquable article du traité de chirurgie et il déplore la pénurie de signes cliniques capables de faire apprécier le siège ou la bilatéralité des lésions, avant toute intervention sur le rein.

Il nous semble que la recherche de la perméabilité rénale jointe au cathétérisme des uretères tel qu'il a été préconisé par MM. Albaran et Imbert est appelé à rendre de grands services : on pourrait cathétériser l'uretère du rein que l'on croit malade et recueillir à part l'urine venant de chaque rein après avoir fait l'épreuve du bleu ; on verrait ainsi lequel des deux reins est lésé. Ce procédé a été essayé du reste dans deux cas dans le service de M. Schwartz par MM. Imbert et Castaigne, sur deux malades qui avaient une sonde à demeure dans l'uretère du rein supposé malade. Pouvant ainsi dissocier les urines de chaque rein, les auteurs ont vu que chez un malade le bleu n'était pas éliminé par le rein cathétérisé, tandis que par l'autre rein, il était éliminé au bout de une heure et demie. Chez l'autre malade, le bleu fut éliminé au bout de une heure par le rein sain ; une heure et demie par le rein cathétérisé.

La conclusion tirée de ces faits fut que chez le premier malade le rein cathétérisé ne fonctionnait pas. (Il avait de longue date une hydronéphrose abondante qui avait dû dilater et scléroser son rein) ; chez le second malade au contraire, le rein cathétérisé semblait relativement peu malade : c'est à la même idée que l'on était arrivé du reste par la clinique, dont la conclusion a été confirmée par l'épreuve du bleu.

*On voit donc en somme* que l'épreuve du bleu nous a donné

et est appelée à donner d'utiles indications pour le diagnostic des lésions rénales tant aux médecins qu'aux chirurgiens et aux accoucheurs.

## II. — Valeur clinique du Chromogène.

Nous avons montré dans notre historique les stades par lesquels est passée l'histoire du chromogène.

Découvert par MM. J. Voisin et Hauser, qui l'assimilaient au blanc de méthylène et étaient tentés d'en faire une cause d'infériorité pour la méthode d'expérimentation, son étude fut reprise par MM. Achard et Castaigne, qui montrèrent que ce composé n'est pas le blanc de méthylène ; que, par la chaleur et l'acide acétique, il ne régénère pas le bleu, mais un composé vert spécial ; et, qu'enfin, loin de constituer une cause d'erreur, l'existence de ce chromogène ajoute plutôt de la précision à la méthode de recherche de la perméabilité rénale.

Nos propres recherches ont porté sur la nature du chromogène et sur sa valeur séméiologique.

A. *Au point de vue de la nature du chromogène, il nous semble que :*

1° *Le chromogène est différent du blanc de méthylène* comme le pensent MM. Achard et Castaigne. Non seulement il est un peu plus stable à l'air, comme le disent MM. Voisin et Hauser, qui font remarquer à juste titre que le blanc se transforme à l'air libre en bleu, tandis que le chromogène ne

se transforme pas, mais encore il est insoluble dans le chloroforme, ce qui constitue, ce nous semble, une différence capitale. Pour nous en assurer, nous avons fait l'expérience suivante : nous avons traité par le chloroforme une urine contenant beaucoup de chromogène et pas de bleu. Dans cette urine ainsi traitée, nous avons séparé avec soin le chloroforme et nous avons fait agir, d'une part sur le chloroforme, d'autre part sur l'urine, les substances transformant en bleu le blanc de méthylène. Nous avons vu alors que, tandis que l'urine se transformait très nettement en bleu, le chloroforme, au contraire, ne prenait pas la teinte verte, nouvelle preuve que le chloroforme n'avait pas entraîné de chromogène, qui n'est pas identique au blanc de méthylène, soluble, lui, dans le chloroforme.

2° *Le vert produit par le chromogène n'est pas identique au bleu.* Le chromogène est transformé très facilement en vert par le procédé de l'acide acétique et de la chaleur. Mais ce composé vert ainsi formé est différent du bleu de méthylène, et nous nous appuyons, pour affirmer cette différence, sur ce fait que le vert ainsi formé est, au contraire du bleu, peu ou pas soluble dans le chloroforme. Si, en revanche, on transforme ce vert en bleu véritable par des réactions relativement simples (action du perchlorure de fer directement sur l'urine contenant du chromogène, soude en excès dans le mélange devenu vert par la chaleur et acide acétique), le bleu ainsi produit est très soluble dans le chloroforme. Le chromogène ne peut donc pas être confondu d'une façon absolue avec le blanc, pas plus que le vert ne paraît être identique au bleu ;

mais, en tous cas, ce sont des composés très voisins et qui tous ont une tendance marquée à régénérer le bleu.

3° *Le point de l'organisme où se forme le chromogène* aux dépens du bleu n'est pas connu et on n'a pu faire que des hypothèses à ce sujet : ou bien le bleu étant retenu dans l'organisme par l'imperméabilité rénale est transformé par l'organisme même, ou bien cette transformation s'effectue au niveau des épithéliums du rein. Ce ne sont là que des hypothèses, mais dont la vérification aurait son importance au point de vue clinique.

B. *La valeur clinique du chromogène* commence à être connue maintenant et cette idée dominante nous semble ressortir de son étude que le chromogène non seulement n'est pas une cause d'erreur pour le procédé, mais qu'il apportera de la précision dans l'appréciation de la nature et surtout du degré des lésions.

MM. Achard et Castaigne avaient, nous l'avons déjà indiqué, distingué en trois catégories les malades chez qui ils ont étudié le chromogène : chez les uns il n'y a retard ni pour le chromogène, ni pour le bleu : dans ces cas on doit conclure à l'absence de lésions rénales ; chez d'autres il y a retard pour le chromogène et pour le bleu : il faut en conclure alors que les lésions sont anciennes et probablement irréductibles.

Dans la troisième catégorie, où il y a retard seulement pour le bleu et où le chromogène passe au contraire dès la première heure, on doit conclure que des lésions ou des troubles fonctionnels existent, mais que ces troubles ou ces lésions ne

sont pas établis d'une façon définitive. Le retard pour le bleu seul avec passage normal du chromogène atténuerait donc en quelque sorte le pronostic.

Ces opinions sont absolument confirmées par nos Observations : nous avons vu parmi nos sujets dont nous rapportons l'observation, que deux d'entre eux, après avoir eu du retard pour le bleu seulement alors que leur rein fonctionnait mal, n'eurent plus de retard lorsque le rein se remit à bien fonctionner. Nous avons observé d'autre part un malade dont nous avons pu suivre l'évolution morbide avant et pendant sa néphrite : nous l'avons vu d'abord n'avoir de retard ni pour le chromogène, ni pour le bleu (le rein était sain) puis avoir du retard pour le bleu seulement, avec passage normal du chromogène (le rein commence à s'altérer), puis retard pour le chromogène et le bleu (lésions plus intenses que nous avons pu constater à l'autopsie). Il nous semble en somme que le passage du chromogène est déjà une indication d'altérations, mais en ajoutant que ces altérations pourront ou bien disparaître très vite ou bien devenir permanentes.

### III. — Emploi d'autres substances pour rechercher la perméabilité rénale.

1° *Substances odorantes.* — Nous ne citerons que pour mémoire l'emploi des substances pouvant après absorption donner par élimination rénale une odeur spéciale aux urines. C'est De Beauvais qui avait préconisé ces substances, plus tard Straus

montra combien l'appréciation exacte des odeurs est difficile et cette méthode fut abandonnée.

2° *Substances colorantes.* — Nous avons vu les avantages que présente à notre avis l'emploi du bleu de méthylène. On pourrait peut être employer des substances colorantes analogues.

M. Netter (communication orale) dit avoir vu employer dans le service du professeur Bouchard la fuschine, qui était introduite par voie gastrique et recherchée ensuite dans l'urine par le procédé des soies.

On pourrait peut-être employer d'autres bleus, mais nous avons dit que MM. Achard et Castaigne avaient montré les causes d'erreur dus à l'emploi de certains autres bleus et nous donnons jusqu'à plus ample informé la préférence au bleu de méthylène.

3° *Substances chimiques.* — Comme les substances chimiques en passant dans les urines peuvent y être retrouvées par des réactions très sensibles, il était tout naturel qu'on étudiât systématiquement l'élimination de ces substances par l'urine pour être fixé sur la perméabilité rénale. L'idée en remonte à Duckworth, et depuis beaucoup d'expérimentateurs ont repris cette idée, et entre autres le professeur Bard, de Lyon, qui a étudié principalement l'élimination des bromures et des iodures.

Les substances à employer ont donc varié avec les différents auteurs. Nous ne citerons que les principales.

*Le chlorate de soude* avait été employé par Duckworth ; dans ces derniers temps, MM. Achard et Castaigne s'en sont servi de nouveau. Ils en ont injecté dans la profondeur de la fesse

des doses variant de 0,20 à 0,40 et ont recherché l'apparition de ce sel dans l'urine et dans la salive par une réaction très sensible qui consiste à ajouter le liquide à examiner à un mélange de sulfate d'indigo, d'acide sulfurique et de bisulfite de soude ; si le liquide contient la moindre petite quantité de chlorate, le mélange, qui était bleu, se décolore instantanément. Ce procédé d'analyse très sensible a permis de constater que chez les sujets normaux le chlorate de soude passe dans les urines et dans la salive vers la 20e minute.

Les sujets chez lesquels l'expérimentation par le bleu de méthylène avait permis déjà de diagnostiquer un défaut de perméabilité, pissèrent leur chlorate avec un retard variable entre 20 et 40 minutes.

Il y a donc deux graves reproches à faire à ce procédé par le chlorate de soude : c'est que d'une part on est obligé de sonder le malade, ce qui empêchera le procédé d'entrer dans la pratique usuelle, et que d'autre part les différences de retard sont trop peu considérables et présentent, de ce fait, de nombreuses causes d'erreur dans leur interprétation.

MM. Achard et Castaigne, du reste, ont fait ressortir les inconvénients de ce médicament au point de vue de la recherche de la perméabilité rénale et l'ont employé surtout pour vérifier les causes d'erreurs possibles du fait de l'absortion par voie cutanée.

*Emploi de l'iodure de potassium pour diagnostiquer la perméabilité rénale.*

De longue date, comme nous l'avons déjà dit dans notre historique, on avait cherché à faire servir l'élimination de l'iodure de potassium au diagnostic de la perméabilité rénale. Hahn déjà, avait étudié l'élimination des iodures et des bromures en 1820. Duckworth, en 1867, avait repris l'étude de ces médicaments au point de vue de leur élimination viciée chez les sujets dont les reins étaient altérés, on avait de même signalé le défaut de perméabilité rénale comme cause des accidents de l'iodisme. Le professeur Bard, de Lyon, avait également étudié, d'une façon toute spéciale, l'élimination des iodures et des bromures au point de vue de leurs différences d'élimination dans les néphrites épithéliales et les néphrites interstitielles. Joseph Noë reprit cette étude dans une communication faite à la Société de biologie, le 9 février 1895, sur « la perméabilité rénale et son influence sur l'élimination salivaire »; son innovation consiste à observer le rapport qui existe entre le passage de l'iodure dans la salive et son passage dans l'urine et il tire les conclusions suivantes : « Le rapport entre le début de l'élimination salivaire et celui de l'élimination urinaire aussi bien que la durée de l'élimination salivaire sont fonction de la perméabilité : il y a, lorsque la perméabilité est normale ou augmentée, accélération de l'une et de l'autre ; lorsque la perméabilité est diminuée, ralentissement. » Ce qui faussait ses conclusions, semble-t-il, c'est que pour lui la per-

méabilité rénale normale ou augmentée est synonyme de polyurie; la perméabilité rénale diminuée est synonyme d'oligurie. Qu'on en juge du reste par le passage suivant que nous citons textuellement : « On voit donc que *plus le malade urine,* plus il élimine avec rapidité l'iodure, car la durée totale de l'élimination urinaire est moins longue et le rapport entre le début de l'élimination salivaire et celui de l'élimination urinaire, moins considérable. »

Il signale de même le fait du ralentissement de l'élimination salivaire dans *la néphrite avec oligurie.*

Pour lui, donc, *plus le malade urine* est synonyme de perméabilité rénale augmentée, et *néphrite avec oligurie* est synonyme de néphrite avec perméabilité diminuée.

Cette définition de la perméabilité rénale est donc défectueuse, car, comme l'ont bien indiqué MM. Achard et Castaigne : « De deux reins, comme de deux filtres, le plus perméable n'est pas celui sur lequel on a jeté le plus d'eau, mais celui qui laisse passer dans le temps le plus court la même quantité d'une substance donnée. »

Dans un récent article de M. Noë, paru le 26 juin 1897 dans la « Presse médicale », il est fait allusion aux recherches antérieures de l'auteur sur le diagnostic de la perméabilité rénale par l'iodure de potassium : comme il ne discute par la définition de la perméabilité rénale et qu'il ne parle pas de son ancienne conception, il semble donc se ranger au point de vue de la compréhension de la perméabilité à la définition de MM. Achard et Castaigne. Mais au point de vue du diagnostic de cette perméabilité il préfère l'iodure, qui pour lui présente

les meilleures garanties pour ce diagnostic. « Cette préférence, dit-il, est justifiée par l'insuffisance de nos connaissances sur le mode d'élimination rénale du bleu, insuffisance dont témoignent les recherches récentes de MM. Jules Voisin et Hauser. »

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'interprétation de l'élimination du chromogène, que, non seulement le fait signalé par M. Voisin n'était pas une cause d'erreur, mais que ce pouvait être un précieux adjuvant du diagnostic. Donc, les inconvénients que M. Noë reproche au procédé du bleu de méthylène n'existent pas : ces prétendues causes d'erreur ajoutent plutôt de la précision au diagnostic.

D'un autre côté, l'emploi de l'iodure de potassium comme moyen de diagnostic de la perméabilité rénale est-il aussi parfait que le prétend M. Noë? On peut lui faire deux sortes d'objections : les unes portant sur son procédé, les autres sur la méthode qu'il a suivie pour appliquer le procédé.

La méthode qu'il a suivie nous a semblé défectueuse en ce sens que dans ses communications il ne nous a fait connaître que les résultats observés dans deux cas de néphrites.

Avant d'étudier les troubles de la perméabilité rénale il est nécessaire de savoir comment est cette perméabilité à l'état normal : or, c'est cette étude dont M. Noë a négligé de parler; dans sa communication il n'a donc fait en tout cas qu'effleurer une partie de la question : la perméabilité rénale à l'état pathologique; or, comment pouvoir juger que l'élimination de l'iodure est pathologique, si on ne sait comment elle se fait normalement. Dans la méthode pour rechercher l'iode que préconise M. Noë, il nous semble y avoir encore une cause

d'erreur : en effet, en traitant les urines par le chloroforme et l'acide azotique, on pourra produire de l'acide rosacique qui masque la réaction si elle existe, ou fait croire à tort à son existence quand elle manque. Nous croyons donc qu'il est préférable de se servir de l'acide azotique nitreux en présence d'une parcelle de pain azyme qui se colore en bleu s'il y a de l'iode dans l'urine.

*Au point de vue du procédé* en lui-même, en corrigeant les imperfections dues à l'emploi du chloroforme, il nous semble qu'il y ait encore à faire des objections; nous nous en sommes rendu compte en l'essayant sur plusieurs sujets dont nous avons publié l'observation.

Nos résultats sont les suivants :

| | APPARITION DANS LA SALIVE. | APPARITION DANS L'URINE. |
|---|---|---|
| Sujet normal. — Observation n° 1. | 3/4 d'heure. | 1/2 heure. |
| Néphrite chez un tuberculeux....... | 3/4 d'heure. | 1/4 d'heure. |
| Albuminurie chez un syphilitique.... | 1 heure. | 3/4 d'heure. |
| Angine à Streptocoque............ | 3/4 d'heure. | 3/4 d'heure. |

En somme, premier inconvénient, le mode d'absorption de l'iodure est forcément la voie stomacale, parce qu'on ne peut, sans faire souffrir le malade et sans redouter des eschares, injecter l'iodure sous la peau. M. Noë remédie à cet inconvénient en notant le moment d'apparition de l'iode d'une part dans la salive, d'autre part dans l'urine, et il tient compte seulement du moment de l'apparition de l'iode dans l'urine par rapport à l'apparition dans la salive. Les recherches sont donc déjà compliquées de ce fait, puisqu'on est obligé de recueillir et d'examiner non seulement les urines, mais encore

la salive. Enfin le moment de l'apparition dans l'urine ne variant guère qu'entre 1/4 d'heure et 1 heure 1/4, il semble que ce temps relativement restreint doit laisser le champ libre à des erreurs d'interprétation surtout si, comme le conseille M. Noë, on tient compte de ce qu'il appelle la période des traces.

Si donc nous résumons notre opinion, nous dirons que la méthode de recherche de la perméabilité rénale par l'iodure de potassium peut donner dans certains cas des résultats, mais c'est une méthode qui n'est applicable que dans des cas bien exceptionnels et sur une certaine catégorie de malades ; c'est une méthode dont les résultats peuvent prêter à la discussion, parce que le moment de l'apparition de l'iodure dans l'urine présente trop peu de différence entre un sujet sain et un sujet malade. Enfin, pour interpréter sainement les résultats donnés par cette méthode, au point de vue de la perméabilité rénale dans les cas de néphrite, il faudrait savoir d'abord comment les reins sains éliminent l'iodure, et c'est ce qu'avait négligé de faire connaître M. Noë. Nous avons bien essayé de combler cette lacune, mais nous avons opéré sur trop peu de cas pour oser donner nos résultats comme définitifs.

*En résumé,* de toutes les substances employées pour le diagnostic de la perméabilité rénale, nous donnons la préférence au bleu de méthylène tout en faisant bien remarquer avec MM. Achard et Castaigne, qu'en proposant cette épreuve du bleu, nous avons surtout en vue de faire entrer dans la pratique une méthode générale d'exploration de la perméabilité rénale. Cette méthode a pour principe d'introduire dans l'organisme,

par la voie sous-cutanée, une substance capable de s'éliminer par le rein et d'en rechercher la présence dans l'urine, à des intervalles réglés. Le choix de la substance indicatrice est relativement accessoire, il est possible qu'on trouve d'autres corps présentant des avantages plus considérables que le bleu de méthylène, et la méthode d'exploration que nous préconisons n'en subsistera pas moins.

## IV. — Avantages du procédé comparé aux autres signes cliniques des néphrites.

On pourrait se demander si le procédé de recherche des lésions du rein, que nous proposons, ne fait pas double emploi avec les autres signes connus déjà et si par conséquent il n'est pas inutile de le rechercher.

Nous passerons donc rapidement ces signes en revue pour montrer qu'aucun d'eux n'est pathognomonique, que par conséquent, la nécessité se faisait sentir d'un signe direct des troubles de la fonction rénale.

1° *La question de l'albuminurie* a été jugée dès le début de notre thèse : nous avons admis et nous admettons avec le professeur Dieulafoy que c'est un signe infidèle et trompeur qui, quand on le trouve, peut faire croire à une néphrite qui n'existe pas, et qui, quand il manque, peut empêcher de diagnostiquer une néphrite qui existe réellement. Est-ce à dire pour cela que l'on ne doit pas rechercher l'albumine : tant s'en faut, au contraire, et nous sommes persuadé que la recherche de parti-pris de l'albumine éclairera encore dans

bien des cas le diagnostic et le pronostic de certaines maladies, mais à la condition expresse qu'on se rappellera bien que l'albuminurie n'est pas toujours liée à des lésions rénales et qu'il faut s'adresser à tout un ensemble de symptômes pour diagnostiquer ces lésions rénales.

2° *L'examen total des urines* pourra rendre de grands services. Dans une thèse récente, M. Coiscou fait ressortir tous les avantages que l'on peut retirer de la connaissance de la phrase urologique tout entière au point du pronostic des albumines. Malgré tout, on ne peut pas dire que l'étude de ces différentes substances puisse fournir des renseignements pathognomoniques.

Le *taux de l'urée* que l'on consulte beaucoup pour le pronostic des albuminuries ne donne pas d'indications bien précises, parce qu'il est sous la dépendance d'autres conditions et notamment de l'état de la cellule hépatique.

*Quant aux autres éléments constituants de l'urine,* les indications qu'ils donnent ne sont pas plus précises et voici ce qu'en disait M. Talamon au congrès de Nancy : « Les quelques recherches que nous avons faites avec M. Lecorché sur les bases alcalino-terreuses aux diverses périodes du mal de Bright, nous ont montré qu'il y a une diminution considérable de ces bases dans les épisodes aigus de la maladie et dans les phases terminales, que leur proportion se rapproche de la normale dans les périodes de compensation ou de rémission, ce qui confirme la règle générale. De même l'acide urique et l'acide phosphorique sont toujours en faibles quantités dans les albuminuries de longue durée. Quand ces acides sont en proportion

supérieure à la normale, il s'agit toujours d'albuminuries bénignes. C'est là un des principaux caractères des albuminuries que nous appelons prégoutteuses ou uricémiques, les mêmes sans doute que Robin désigne sous le nom de phosphaturiques. »

Nous devons donc conclure avec MM. Achard et Castaigne que ces variations pathologiques des divers principes de l'urine sont loin de constituer un procédé de choix, car ces variations ne peuvent être reconnues qu'au moyen d'une analyse chimique assez détaillée, et les données qu'elles fournissent sont bien plutôt relatives aux troubles de la nutrition générale ou aux altérations des divers organes, entre autres le foie, qu'à l'état des fonctions rénales.

3° *La recherche des cylindres* était considérée comme devant donner des renseignements de premier ordre. Mais cette recherche a perdu de l'importance qu'on lui attribuait autrefois, surtout depuis que la centrifugation a montré que les urines les plus normales pouvaient contenir des cylindres hyalins et des globules de sang. Ce fait enlève toute valeur à tout ce qu'on a dit de ces cylindres comme moyen de diagnostic entre les albuminuries liées à une lésion rénale et les albuminuries prétendues fonctionnelles. Cependant, l'abondance et l'aspect de certains cylindres peuvent renseigner jusqu'à un certain point sur l'étendue des lésions tubulaires ou sur la nature de l'altération rénale.

Ainsi, les cylindres épithéliaux et hémorrhagiques, se rencontrant en grande quantité dans une urine albumineuse, indiquent une néphrite aiguë diffuse, mais on n'en peut tirer aucun argument ni pour ni contre la gravité de cette néphrite.

Les cylindres hyalins n'ont aucune valeur pronostique ; ils s'observent en grand nombre dans l'albuminurie par stase veineuse des affections cardiaques ou cardio-pulmonaires qui, par elle-même, n'a aucune gravité, et on a la plus grande peine, d'ordinaire, à en découvrir quelques spécimens dans l'albuminurie du rein contracté.

Quant aux cylindres cireux et granuleux, larges et courts, ils sont évidemment d'un mauvais pronostic ; on les trouve surtout dans l'urine du gros rein blanc ; mais on n'a guère besoin de ce supplément de preuves pour baser son jugement en pareil cas.

La présence du sang d'une façon accidentelle dans une urine albumineuse n'offre pas une plus grande importance pronostique. Elle caractérise simplement un processus d'inflammation aiguë, primitif ou greffé sur une lésion rénale ancienne. C'est elle qui donne aux urines des néphrites aiguës leur teinte feuille morte particulière.

De l'avis de tous, par conséquent, la présence des éléments figurés et des cylindres dans l'urine n'a pas l'importance qu'on lui attribuait autrefois, puisque l'urine normale peut les renfermer et que leur constatation est sans valeur pronostique et n'apprend rien de l'étendue des lésions.

4° *Les petits signes du brightisme.* — Leur valeur non douteuse a été mise en lumière par le professeur Dieulafoy : « Autant l'albuminurie est un symptôme inconstant, infidèle et trompeur, autant la présence des petits accidents du brightisme peut être d'un secours précieux dans le diagnostic de la maladie de Bright à toutes ses périodes. »

Toutefois, déjà le professeur Dieulafoy fait remarquer, à juste titre, que si les symptômes du brightisme se présentent isolément, ils ont peu de valeur. « De ce qu'un individu a de la pollakiurie, ou de la cryesthésie, ou le doigt mort, ou des secousses électriques, ou des crampes dans les mollets, ou des vertiges, ou des troubles auditifs, ce n'est pas une raison, il s'en faut, pour en faire aussitôt un brightique. N'exagérons rien. Mais si un malade qui se plaint de céphalée, d'oppression, de troubles gastriques, etc., raconte qu'il a depuis quelque temps des envies fréquentes d'uriner, s'il a eu à plusieurs reprises le symptôme du doigt mort, des crampes dans les mollets, des épistaxis matutinales, de la cryesthésie, etc., si on constate chez lui une tension artérielle exagérée, une artère temporale flexueuse et saillante, un bruit de galop à l'auscultation du cœur, en un mot, si par une enquête minutieuse et approfondie on arrive à grouper quelques-uns de ces symptômes, qu'ils se soient présentés successivement ou simultanément, on a bien des raisons pour soupçonner que cet individu est entaché de brightisme, alors même qu'il n'aurait pas encore eu d'œdèmes, alors même que ses urines ne contiendraient pas d'albumine. » On peut même aller plus loin et dire que sous le nom de petits signes on a réuni deux ordres de faits : les uns dus à l'artério-sclérose, les autres dus à une urémie légère.

*Les symptômes dus à l'artério-sclérose* existent souvent dans le brightisme, mais comme l'a bien établi M. Brault, on ne peut pas conclure du fait qu'un malade a les artères périphériques dures que celles de son rein le sont aussi et que son

rein soit lui aussi sclérosé. Donc on ne peut pas conclure de l'artério-sclérose à la néphrite chronique, d'où l'importance moindre des petits signes dépendant de l'artério-sclérose seule (Signe de la temporale, cryesthésie, crampes dans les mollets, doigt mort, troubles auditifs).

Parmi les autres symptômes du brightisme restent donc ceux des troubles circulatoires qui sont directement sous la dépendance du brightisme, et les troubles nerveux de l'urémie commençante.

*Les troubles circulatoires dûs à la néphrite* sont l'hypertrophie du cœur et l'augmentation de la tension artérielle ; ces signes n'ont de valeur que dans les néphrites qui durent depuis longtemps. Ils indiquent une atrophie rénale avancée et le pronostic découle du diagnostic. Comme corollaire, on peut en déduire que dans les mêmes conditions c'est-à-dire chez un sujet ne présentant d'autres troubles de la santé que le passage d'une certaine quantité d'albumine dans l'urine, l'absence d'hypertrophie cardiaque et de tension artérielle exagérée doit faire supposer une lésion rénale très limitée. Il y a, cependant, des causes d'erreur dans l'interprétation de la valeur pronostique de ces signes, et M. Talamon les a bien mis en lumière : « L'hypertrophie du cœur indique toujours une lésion grave du rein, mais les conséquences de cette lésion se trouvent précisément atténuées par le développement de cette hypertrophie.

« Ce qui assure l'équilibre fonctionnel d'un brightique, c'est l'augmentation de la pression artérielle, et cette pression est maintenue par le cœur gauche hypertrophié. Tant que l'hyper-

trophie se tient dans de justes limites, on doit donc en faire un signe favorable, car elle s'oppose aux effets nuisibles de l'insuffisance rénale; c'est ce qu'on observe dans les périodes de rémission ou de compensation du mal de Bright. Le pronostic ne redevient mauvais que lorsque l'hypertrophie dépasse la mesure, avec ces cœurs énormes à battements violents et sourds, soulevant la paroi thoracique sur une large étendue, ou quand avec une hypertrophie moyenne les signes de l'asthénie cardiaque apparaissent avec le bruit de galop, l'arythmie et la menace d'une dilatation imminente.

« D'autre part, l'absence d'hypertrophie cardiaque est de mauvais augure, quand elle coïncide avec une albuminurie abondante, car elle indique l'une ou l'autre des deux alternatives suivantes, également déplorables : ou des lésions trop étendues ne donnant pas au cœur le temps de se défendre, comme les néphrites diffuses subaiguës à gros rein mou bigarré, ou une cachexie générale rapide, ne permettant pas à l'organisme de fournir les matériaux nécessaires à un travail d'hypertrophie musculaire, comme dans le gros rein blanc de la dégénérescence amyloïde. »

*Quant aux petits signes du brightisme que l'on peut appeler d'ordre nerveux* (troubles visuels ou auditifs, troubles de la sensibilité périphérique, hyperesthésies, myalgies, névralgies etc...), ils ont beaucoup moins de valeur. Constatés chez un sujet atteint d'albuminurie brightique avérée, ils gardent toute leur valeur prémonitoire et doivent faire craindre l'imminence de manifestations urémiques plus redoutables. Mais il ne s'en suit pas que la simple coexistence de ces symptômes avec une

albuminurie doive faire diagnostiquer une lésion rénale grave. L'hystérie, la neurasthénie, le nervosisme peuvent déterminer toutes ces manifestations névralgiques, musculaires, vaso-motrices, aussi fréquemment et bien plus facilement que l'urémie. Or l'hystérie, la neurasthénie, le nervosisme ne sont pas plus rares chez les sujets albuminuriques que chez les autres. Ces divers états nerveux s'observent même avec une telle régularité chez les jeunes gens atteints d'une des variétés de l'albuminurie intermittente, que beaucoup d'auteurs n'hésitent pas à faire de l'albuminurie même dans ces cas un simple phénomène nerveux. D'autre part, chez les sujets plus âgés, la goutte, l'artério-sclérose, le diabète, l'alcoolisme provoquent par eux-mêmes les mêmes troubles nerveux périphériques, que les urines contiennent ou non de l'albumine. Quand il y a albuminurie, faire abstraction des autres facteurs concomitants et attribuer uniquement ces phénomènes à une lésion rénale profonde pour en faire des signes d'urémie commençante, c'est commettre une double erreur diagnostique et pronostique, dont les conséquences thérapeutiques ont souvent les plus fâcheux effets sur l'état général du malade.

En somme, comme le dit M. Talamon : « Les nombreux troubles nerveux, sensoriels ou sensitifs, qu'accusent si souvent les albuminuriques (céphalalgie, vertiges, bourdonnements d'oreille, crampes musculaires, démangeaisons, hyperesthésies cutanées, syncope locale des extrémités), n'ont donc de valeur pronostique que lorsqu'ils se constatent chez un sujet atteint d'une albuminurie chronique que d'autres caractères autorisent à rattacher à une lésion diffuse et profonde du rein ; ils consti-

tuent alors les signes d'une urémie atténuée. Mais en dehors de ces conditions précises, leur association avec l'albuminurie n'aggrave en aucune façon le pronostic de cette albuminurie. Ils ne sont le plus souvent que les manifestations variées d'un état nerveux, hystérique ou neurasthénique, associé parfois lui-même à la goutte, au rhumatisme, à l'alcoolisme, à l'artério-sclérose. » Les petits signes du brightisme ont donc de la valeur au point de vue du diagnostic des lésions rénales, mais il faut bien l'avouer, ils ne sont pas des signes pathognomoniques et ils sont sujets, comme les autres, à des erreurs d'interprétation.

3° *La recherche de la toxicité urinaire* repose sur un principe absolument exact : le danger dans les maladies des reins ce n'est pas ce qui s'élimine en trop, c'est au contraire ce qui est retenu dans l'organisme. Or, la recherche de la toxicité urinaire permet d'apprécier, en faisant connaître le coefficient uro-toxique, si les substances sont, oui ou non, retenues dans l'organisme. Théoriquement, ce procédé d'investigation serait le meilleur pour juger de la perméabilité rénale. Malheureusement, dans la pratique, ce procédé s'est heurté à des objections qui en ont fait, à l'heure actuelle, non pas un procédé clinique très simple et à la portée de tout le monde, comme on l'espérait, mais un procédé de laboratoire. MM. Joffroy et Serveaux ont démontré, en effet, qu'il fallait distinguer la toxicité expérimentale et la toxicité vraie. La première est celle que presque tous les observateurs ont obtenue jusqu'à présent dans leurs recherches sur la toxicité urinaire, et la seconde aurait seule une grande valeur au point de vue du diagnostic

exact des lésions rénales. Malheureusement, il y a de telles précautions à prendre dans sa recherche, que ce procédé cesse d'être applicable en clinique.

Du reste, comme le font observer MM. Achard et Castaigne, « la diminution de la toxicité urinaire dans les néphrites, jugée par comparaison avec la toxicité moyenne d'une urine normale, peut éclairer le pronostic général de la maladie, mais n'indique pas avec précision la part spéciale qui revient au rein dans ce pronostic. La toxicité urinaire, en effet, est quelque chose de fort complexe ; elle résulte de facteurs multiples, elle est influencée par l'état des différents organes, par le régime (le régime lacté, notamment la diminue). Et c'est le rapport entre la toxicité du sang et celle de l'urine, chez chaque malade, qu'il faudrait établir pour apprécier l'état des fonctions rénales. » En raison, donc, du peu de certitude fourni par les signes dont on se sert en clinique pour diagnostiquer les lésions rénales, un nouveau signe ne peut être que le bienvenu à la condition qu'il donne des résultats probants (ce que nous avons prouvé par les observations antérieures et par les nôtres) et qu'il soit sans danger pour le malade dont le diagnostic est en suspens. *Le procédé du bleu de méthylène est-il donc sans danger pour l'organisme?* Le danger local, nous l'avons dit, n'existe pas si l'on a soin de faire sa piqûre aseptiquement et de se servir d'une solution stérilisée. La piqûre sera à peine douloureuse si l'injection est faite en plein muscle et non sous la peau, auquel cas elle pourrait produire des modules indurés, douloureux. Du reste, dans les cas dont nous avons rapporté l'observation, de même que dans les 150 cas de MM. Achard et

Castaigne, il n'y a jamais eu d'accidents d'aucune sorte : le danger local est donc nul. Mais l'introduction du bleu dans l'organisme ne peut-il pas entraîner des désordres. On a signalé des accidents dus au bleu de méthylène, mais dans tous les cas, sauf dans une observation de M. Rendu, ces accidents étaient dus à des doses de 0,20 à 0,40 centigr. au lieu de $0^{gr},05$, que nous injectons. L'observation de M. Rendu est donc la seule au sujet de laquelle on pourrait incriminer des doses à peu près analogues à celles que nous injectons. « Il s'agit en effet d'une femme goutteuse d'antécédents et d'origine, qui depuis deux ans a du diabète et des troubles assez graves de la vue. Dans le but de diminuer chez elle la glycosurie, je lui ai donné, pendant une dizaine de jours, d'après les indications fournies par mon collègue M. Marie, trois pilules de bleu de méthylène de $0^{gr},10$ chaque. Je n'ai constaté qu'une diminution insignifiante de sucre. Mais par contre, les troubles oculaires se sont beaucoup aggravés, ainsi que des douleurs de tête à prédominance occipitale. M. Parinaud, qui sur ma demande a bien voulu examiner les yeux de cette femme, n'y a trouvé que les lésions de la myopie progressive, et a pensé que la cécité était de cause centrale. Il semble donc que les centres corticaux de la vision ont subi chez cette femme une modification probablement congestive, qui s'est traduite par une recrudescence des troubles oculaires : des sangsues appliquées derrière les oreilles, et plus tard un vésicatoire à la nuque, ont rétabli les choses dans l'état où elles étaient avant le traitement. Dès que les maux de tête sont survenus, j'ai supprimé l'administration du bleu de méthylène.

Y a-t-il eu dans ce cas une simple coïncidence, ou une relation de cause à effet? C'est ce que je me suis demandé sans pouvoir rien affirmer à cet égard ! »

Donc, de l'avis de M. Rendu lui-même, le bleu n'est probablement pas à incriminer dans ce cas complexe : du reste, il avait employé une dose deux fois plus forte que celle que nous injectons.

*En somme*, dans aucun cas l'injection de $0^{gr},05$ de bleu n'a produit d'accidents, nous avions même espéré un instant pouvoir dire plus et affirmer que jusqu'à un certain point l'injection du bleu non seulement servait beaucoup au diagnostic, mais encore avait un effet thérapeutique.

Dans une communication récente à la Société de biologie, M. Lemoine, de Lille, communiquait des cas très probants d'amélioration de l'albuminerie par l'emploi du bleu. Nous devons à la vérité de dire que dans aucun cas nous n'avons retrouvé d'amélioration de ce genre avec les doses que nous injections pour le diagnostic.

Nous devons donc nous contenter d'enregistrer la valeur diagnostique du procédé sans vouloir lui donner une valeur thérapeutique qu'il ne nous semble pas avoir. Mais, en raison des résultats qu'elle donne au point de vue du diagnostic, en raison de sa grande simplicité, l'épreuve du bleu de méthylène nous semble devoir entrer dans la pratique, surtout puisque, comme nous l'avons montré, les éléments que nous possédons jusqu'ici pour juger les lésions rénales sont peu nombreux et d'une interprétation trop souvent incertaine.

## CONCLUSIONS

1° L'albuminurie n'a aucune valeur précise ni au point de vue du diagnostic, ni au point de vue du pronostic des lésions rénales.

2° Ce qui crée le danger dans le mal de Bright, ce n'est pas ce qui passe au travers du rein, c'est ce qui ne passe pas : d'où l'importance de l'étude de la perméabilité rénale.

3° Le meilleur procédé pour cette étude est l'épreuve du bleu de méthylène, telle que l'ont conseillée MM. Achard et Castaigne.

4° Cette épreuve trouve son application dans l'étude des néphrites médicales, surtout au début des néphrites chroniques et dans les néphrites latentes des tuberculeux. Mais elle est appelée à rendre de grands services aux chirurgiens et aux accoucheurs.

5° Peut-être arrivera-t-elle à permettre non seulement le diagnostic, mais encore le pronostic des lésions rénales : le retard qui porte sur le bleu seul et non sur le chromogène indiquant des lésions peu marquées ; le retard qui porte à la fois sur le bleu et le chromogène indiquant des lésions glomérulaires intenses.

6° Ce procédé pourra s'appliquer à l'étude de la pathogénie

des intolérances médicamenteuses, pour savoir si l'intolérance est due à l'idiosyncrasie ou à une perméabilité rénale défectueuse.

7° Le procédé d'exploration rénale que nous proposons ne doit éliminer aucun des autres qu'on emploie ordinairement dans le but de diagnostiquer les lésions rénales : il est destiné à les contrôler et non à les exclure.

IMPRIMERIE FR. SIMON, SUCC$^{r}$ DE A. LE ROY

IMPRIMEUR BREVETÉ